

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

PROBLEME BEI DER LOKALEN BEHANDLUNG VON HARNWEGS-
INFEKTIONEN MIT EINEM EXPERIMENTELLEN BEITRAG
ÜBER DIE IN VITRO-WIRKSAMKEIT EINIGER GÄNGIGER
CHEMOTHERAPEUTIKA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

JÜRGEN WATERMANN

aus Berlin

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

**PROBLEME BEI DER LOKALEN BEHANDLUNG VON HARNWEGS-
INFEKTIONEN MIT EINEM EXPERIMENTELLEN BEITRAG
ÜBER DIE IN VITRO-WIRKSAMKEIT EINIGER GÄNGIGER
CHEMOTHERAPEUTIKA**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

JÜRGEN WATERMANN
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. A.-A. Kollwitz

Korreferent: Prof. Dr. med. V. Lenk



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 21. 12. 1972

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	1
II. Theoretische Grundlagen der Blasen-spülung und Blaseninstillation	2
1. Spülung und Instillation der Harnblase	2
2. Technik der Spülung und Instillation	4
3. Geprüfte Medikamente	4
4. Wert der in vitro- Untersuchung (Vergleich mit in vivo- Ergebnissen)	19
5. Methoden der Uringewinnung	22
III. Eigene Untersuchungen	29
1. Problemstellung	29
2. Häufigkeitsverteilung der Urinunter- suchungen zweier Vergleichsmonate 1965 und 1969	30
3. Material und Methoden	35
a) Reihenverdünnungstest	35
b) Suspensionsversuch	35
c) Plattenverdünnungstest	36
d) Testbakterien	37
4. Ergebnisse	39
a) Ergebnisse der Reihenverdünnungstests	39
b) Ergebnisse der Suspensionsversuche	41
IV. Diskussion	44
V. Zusammenfassung	50
VI. Schrifttum	53

I. Einleitung

Einen Großteil des urologischen Krankengutes machen diejenigen Patienten aus, die an einem Abflußhindernis der ableitenden Harnwege leiden, z. B. an einem Prostata - Adenom, Prostata - Carcinom, Blasendivertikel, Blasensteinen oder Strikturen der Urethra. Begleitet werden diese Krankheiten meistens von einer Cystitis. Eine weitere Komplikation - oft durch Restharnzustände hervorgerufen - ist die aufsteigende Infektion. Zudem besteht bei den urologischen Untersuchungsmethoden jederzeit die Möglichkeit einer iatrogen gesetzten Infektion (79, 80). Die Harnwegsinfektion ist eine häufige Erkrankung. Nach RECKENDORF et al. (13) kommen auf 1 000 Patienten 12 Fälle von Harnwegsinfektionen. Da Urin für Bakterien ein sehr guter Nährboden ist (1, 79, 85) und da der infizierte Urin eine Quelle für eine aufsteigende Infektion darstellt, ergibt sich die Forderung nach einer sofortigen Beseitigung des Abflußhindernisses und der intensiven Behandlung der Infektion.

Der chirurgische Eingriff bei den oben erwähnten Leiden wird unterstützt durch die Allgemeintherapie sowie eine lokale Behandlung, d. h. durch Spülung und Instillation. Die nachfolgende Untersuchung soll eine Aussage machen über die Wirkung einiger in urologischen Kliniken angewendeter Spül- und Instillationsmittel gegen Erreger von Harnwegsinfektionen.

II. Theoretische Grundlagen der Blasenspülung und Blasen- instillation

1. Spülung und Instillation der Harnblase

Spülung und Instillation können die Allgemeintherapie nicht ersetzen. Sie erfüllen ihren Zweck nur als lokale Unterstützung der Allgemeinbehandlung (106). Dies geht schon aus der Tatsache hervor, daß Infektionen der Blase sich selten auf diese allein beschränken. Aufsteigende Infektionen oder Infektionsherde, die ständig neue Keime über die ableitenden Harnwege zur Blase gelangen lassen, sind durch eine Instillation in die Blase nicht zu beseitigen.

Indikationen zur Instillation und Spülung (57, 67): Bei allen Abflußbehinderungen der Harnblase sind Spülung und Instillation als symptomatische Behandlung angezeigt. Ziel der kausalen Therapie bleibt die Beseitigung des Abflußhindernisses, z. B. Prostata - Adenom und - Carcinom, mediane Barren, Blasen-Divertikel, Blasentumoren, die Beseitigung von Fremdkörpern wie Blasensteine und die Ausschaltung eines Primärherdes, der auf endogenem Weg die Infektion unterhält (91). Außerdem wird die Lokalbehandlung angewendet bei Cystitis, postoperativ, bei Dauerkatheter - Trägern und in Fällen, bei denen neben der Infektion der Harnblase eine Ausscheidungsinsuffizienz der Nieren vorliegt, d. h. in Fällen, bei denen die Allgemeintherapie mit Medikamenten, die aufgrund ihrer Ausscheidung über die Nieren wirksam werden sollen, weniger zur Geltung kommt. Besonders wertvoll ist die Lokalbehandlung bei der zuletzt genannten Indikation, da durch Verabreichung von einigen Medikamenten (Sulfonamiden) eine schon bestehende Ausscheidungsinsuffizienz noch verschlechtert werden

könnte (2, 13, 81).

ZIESCHE (110) ermittelte die Häufigkeitsverteilung der pathogenen Keime bezogen auf die Diagnose. Dabei zeigte sich, daß Krankheitsbilder mit einem Abflußhindernis der ableitenden Harnwege am häufigsten mit einer Keimbesiedlung einhergehen.

Der entscheidende Vorteil der Lokalbehandlung, insbesondere der Instillation, ist die Möglichkeit, höchste Konzentrationen am Wirkort zu erreichen. Diese Voraussetzung ist bei der oralen oder parenteralen Gabe nicht immer gegeben, zumal eine Anzahl von Antibiotika und Chemotherapeutika in hohen Dosen Nebenwirkungen auslösen können (6) oder aber nicht über die Nieren ausgeschieden werden.

Andererseits gibt es aber auch Krankheitsbilder wie z. B. die Balkenblase mit ihren Pseudo-Divertikeln, die mit dauernden Restharmengen einhergehen und bei denen die Quelle der Infektion nicht beseitigt werden kann. In diesem Fall können Instillationen oder Spülungen als rein symptomatische Maßnahmen zu einer Besserung des Lokalbefundes und damit des Allgemeinbefindens beitragen.

Forderungen, die an ein Spül- oder Instillationsmittel zu stellen sind (67, 106):

- 1.) lokale Verträglichkeit
- 2.) antibakterielle Wirkung
- 3.) Ungiftigkeit bei eventueller Resorption
- 4.) gute Löslichkeit im Urin

2. Technik der Spülung und Instillation

Nach Desinfektion der äußeren Harnröhrenöffnung wird der sterile Katheter eingeführt und die Blase gespült. Man erreicht damit einmal eine rein mechanische Verminderung der Bakterienzahl, zum anderen eine Reinigung der Blase von Fibrinflocken, Schorfen oder Blutgerinnseln und damit die Entfernung von Bakterienverstecken (57, 91, 105).

Anschließend wird das entsprechende Medikament instilliert. Der Patient wird aufgefordert, den Urin mindestens 20 Minuten zurückzuhalten, wenn möglich noch länger - was aber bei dem meist gereizten Zustand der Blaseschleimhaut nicht immer möglich ist.

Es soll jeden Tag einmal gespült und instilliert werden; bei zu häufiger Spülung können Blasenreizungen auftreten. Außerdem ist bei mehr als 24 - stündigen Behandlungspausen keine optimale Wirkung des Instillationsmittels zu erwarten: In diesem Fall besteht die Gefahr einer Heranzüchtung resistenter Stämme, oder aber die Bakterien erhalten Zeit, sich wieder zu regenerieren (57). Nach WILDBOLZ (99) haben kleinere Spülungen von 50 - 60 ml einen grösseren mechanischen Effekt und reizen zudem die Blase weniger als große Spülungen. Die Flüssigkeit zur Spülung und Instillation soll körperwarm sein (88). Die Blase ist gegen zu hohe Temperaturen sehr empfindlich, während Temperaturen der Spülflüssigkeit unter Körpertemperatur viel besser toleriert werden (88).

3. Geprüfte Medikamente

a) Instillationspräparate

- (1) Nebacetin ^R
- (2) Aristasept ^R
- (3) Furadantin ^R
- (4) Bepanthen - Gantrisin ^R

(5) Argentum nitricum

(6) Argentum proteinicum (Targesin)

b) Präparate zur Spülung

(1) Borwasser

(2) Rivanol ^R

(3) Merfen ^R

a (1) Nebacetin ^R (BYK - GULDEN, Konstanz)

Nebacetin ist ein Kombinationspräparat aus den beiden Antibiotika Neomycin (von S. A. WAKSMAN u. H. A. LECHEVALIER aus Kulturen von Streptomyces fradiae isoliert (113)) und Bacitracin (1943 von JOHNSON aus Bacillus subtilis (7) isoliert und nach Angaben der Hersteller ausschließlich lokal bei bakteriellen Infektionen der Haut und der Schleimhäute anzuwenden.

Sowohl diese beiden Antibiotika als auch das Kombinationspräparat werden bei der lokalen Therapie nicht resorbiert, d. h. es können hohe Konzentrationen verabreicht werden, womit einer Resistenzentwicklung vorgebeugt wird.

Beide Substanzen zeigen im Nebacetin einen Synergismus (3). Dieser Synergismus zeigte sich auch in Reihenverdünnungstests, bei denen die Hemmkonzentration der beiden Einzelkomponenten mit der des Kombinationspräparates verglichen wurden. Die Hemmkonzentration des Nebacetin war niedriger als die der Einzelkomponenten (4).

Das Wirkungsspektrum von Nebacetin erstreckt sich sowohl auf grampositive als auch auf gramnegative Keime, wobei sich die Wirkungsspektren der beiden Komponenten überlappen. Neomycin wirkt vorwiegend auf gramnegative und einige grampositive Keime, Bacitracin

wirkt vorwiegend auf grampositive und einige gramnegative Keime.

Der Wirkstoffgehalt beträgt ca. 5 mg Neomycinsulfat (entsprechend 3,3 mg Neomycinbase) und 250 Einheiten Bacitracin in 1 ml Lösung. Nach Angaben der Hersteller wirkt Nebacetin in niedrigen Konzentrationen bakteriostatisch, in stärkeren bakterizid.

Die Vorzüge des Nebacetin wurden u. a. von GUNST (5) und GROTHUESMANN (6) beschrieben. GUNST verwendete Nebacetin nach dem Versagen jeglicher anderer Therapie und schilderte Fälle, bei denen Cystitiden erfolglos mit Tetracyclin, Streptomycin und Sulfonamiden behandelt wurden und bei denen nach Anwendung von Nebacetin der Urin nach wenigen Tagen klar war. GROTHUESMANN hatte in den Jahren 1959 bis April 1963 keine sichere Zunahme der Resistenz gegenüber Nebacetin beobachten können. Zu ähnlichen Ergebnissen kam HEER (7); er instillierte täglich, das Resultat kontrollierte er mit Urinkulturen. Nach 3 Tagen, in seltenen Fällen nach 5 Tagen, konnte er die Therapie erfolgreich beenden. Dabei wurde das Nebacetin ohne Komplikationen vertragen. Der Autor konnte nach wenigen Tagen einen sterilen Urin oder zumindest eine starke Reduzierung der Keime registrieren.

Bei Untersuchungen über die Resistenzquoten verschiedener Antibiotika kam GROTHUESMANN (6) auf eine äußerst niedrige Resistenzquote gegenüber Nebacetin.

a (2) Aristasept^R (NORDMARK)

Aristasept ist eine Instillationsflüssigkeit, die ein Sulfonamid enthält in Kombination mit dem spasmolytisch wirkenden Papaverin, dem entzündungshemmenden und schleimhautabschwellenden Kamillenextrakt und dem anästhesierenden Xylocain.

Die genaue Zusammensetzung von Aristasept (in 100 ml): 5 g 6- (Sulfanilamido)-2,4-dimethyl-pyrimidin (Aristamid) als Dinatriumsalz der p-(γ -phenyl-propyl)-aminobenzol-sulfonyl-6-amino-2,4-dimethylpyrimidin- α - γ -disulfonsäure, 0,2 g Papaverin-hydrochlorid, 0,5 g Kamillenfluidextrakt, 0,2 g Diäthyl-amino-acet-2,6-xylylidid-hydrochlorid. Bei der Instillation von Aristasept werden 20 ml der Originalflüssigkeit unverdünnt körperwarm in die Blase gegeben.

Die antibakterielle Komponente des Präparates ist das Aristamid, das wie alle Sulfonamide ein Derivat des Sulfanilamids ist. Die Wirkung des Sulfanilamids wird durch die Einführung des substituierten Pyrimidinringes in die Amidogruppe verstärkt. Sulfonamide üben ihre bakteriostatische Wirkung durch Konkurrenz am Rezeptor aus: Von manchen Bakterien wird p-Aminobenzoessäure als Wachstoffsstoff benötigt, sie bauen p-Aminobenzoessäure in das Molekül der Folsäure ein. Wegen der nahen chemischen Verwandtschaft zwischen Sulfonamiden und p-Aminobenzoessäure besetzen Sulfonamide deren Rezeptoren bzw. deren Reaktionsorte. Es unterbleibt dadurch die für die Vermehrung der Bakterien lebenswichtige Synthese der Folsäure.

Mehrere Autoren berichteten über die Instillationsbehandlung mit Aristasept bei Cystitis auf bakterieller Grundlage, Cystitis radiologica, Cystopyelitis und bei der Vor- und Nachbehandlung urologischer Operationen. Es werden zwischen 20 und 50 ml Aristasept nach vorheriger Spülung der Blase mit physiologischer Na Cl-Lösung instilliert.

Einigkeit herrscht über den schmerz- und krampf lösenden Effekt des Aristasept (8, 10), was wohl auf das alkalische Milieu der Lösung und die Papaverinwirkung zurückzuführen ist. HINRICHSMEYER und BESSE

(8) meinten, daß die Aristasept - Instillation eine positive Wirkung habe bei der Behandlung der Cystitis, hervorgerufen durch Mischinfektionen mit *E. coli* und Kokken. Sie verwendeten bei ihrer Untersuchung mit Aristasept getränktes Filterpapier (5 % Aristamid, Filterpapiermethode nach VINCENT-VINCENT) und beimpften Blutagar-Nährböden mit *E. coli*-mischinfizierten Blasenharnen (*E. coli*, Staphylokokken, Proteusbakterien). Nach 4 Stunden stellten sie eine deutliche, nach 8 Stunden eine eindeutige Wachstumshemmung fest.

DIECKMANN (9) betrachtete diese Ergebnisse mit Vorbehalt und begründete ihn damit, daß in den von HINRICHSMEYER und BESSE verwendeten Nährböden Blut- und Peptonzusätze enthalten seien, die die Sulfonamidwirkung beeinträchtigen könnten. DIECKMANN verwendete in seiner Untersuchung halbsynthetische flüssige Nährböden, um mögliche die Sulfonamidwirkung beeinflussende Substanzen auszuschließen. Er führte einen Röhrchen-Verdünnungstest durch mit *E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, Enterokokken, *Staph. aureus* und einigen anderen Bakterien. DIECKMANN stellte fest, daß Aristasept einen deutlichen bakteriostatischen Effekt ausübte auf *E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*-Bakterien, dagegen nur einen geringen auf Enterokokken.

Im Widerspruch zu diesen Untersuchungen stehen - besonders zu dem Filterpapiertest von HINRICHSMEYER und BESSE - Ergebnisse einer Arbeit von BÖHNE und SCHULZE (11), die allerdings eine 1 %-ige-wässrige Lösung von Aristamid im Plättchentest untersuchten. Sie registrierten zwar eine Wirkung von Aristasept gegen *E. coli* und *Aerobacter aerogenes*, fanden aber *Proteus* und *Ps. aeruginosa* nur wenig empfindlich, Enterokokken fast durchweg resistent. Ebenfalls fanden sie bei

Staphylokokken eine nur geringe Wirkung, während Streptokokken gut empfindlich waren.

EUFINGER et al. (93) fanden ebenfalls eine Wirkung vorwiegend gegen Coli-Erreger.

Eine gute Wirkung von Aristasept gegen Coli-Bakterien stellte SCHULZE (12) auch bei der kombinierten oralen und lokalen Therapie fest. Er instillierte allerdings eine 10 %-ige Aristamidlösung. Damit beseitigte er 70 % der Coli-Infektionen. Er berichtete nicht von einer Wirkung gegen andere Bakterien.

Man sieht also, daß der schmerz- und krampflösende Effekt und die Wirkung gegen Coli-Bakterien im allgemeinen anerkannt wird. Die Beurteilung der Wirkung gegen andere pathogene Keime geht jedoch auseinander. Hinzu kommt als weiteres Problem die Verwendung unterschiedlicher Testkonzentrationen und Versuchsanordnungen, die einen Vergleich der einzelnen Versuchsergebnisse fast unmöglich machen.

Auf ein beachtenswertes Beispiel dieser Problematik weist HUBMANN (82) hin. Er schreibt, daß für ein Chemotherapeutikum verschiedene Testplättchen im Handel sind, die häufig zu hohe Testdosen enthalten. Als Folge bewerteten 14 bakteriologische Institute Deutschlands mehrere Bakterienstämme, deren minimale Hemmkonzentrationen für verschiedene Substanzen vorher bestimmt wurden, mit hochsensibel bis resistent.

a (3) Furadantin^R (BOEHRINGER, Mannheim)

Das Chemotherapeutikum Furadantin (N-(5-Nitro-2-furfuryliden) 1-aminohydantoin) gehört in die Reihe der Nitrofurane.

Die antibakterielle Wirkung der Nitrofuran-Derivate wurde schon 1944 von DODD und STILLMAN (20) entdeckt.

Es gab zuerst nur äußerlich anwendbare Medikamente dieser Gruppe wie das Furacin und das Furaspor. Erst mit dem Furadantin bekam man ein innerlich anwendbares Mittel mit breitem Wirkungsspektrum in die Hand (19).

Die meisten Medikamente sind mit ihrem Wirkungsoptimum abhängig vom pH-Wert des Mediums, in dem sie zur Wirkung kommen sollen. Das Medium des Furadantin ist der Urin, dessen pH-Wert zwischen 5,0 und 8,0 schwankt (21). Das Wirkungsoptimum des Furadantin liegt bei pH 5,5 (Angaben des Herstellers und HEIN (72)).

BRUMFITT et al. (30) beschrieben dagegen eine pH-Unabhängigkeit des Furadantin. HEIN stellte fest, daß Furadantin gegen gramnegative Stäbchen - ausgenommen *Ps. aeruginosa* - und grampositive Kokken in saurem Bereich besser bakteriostatisch und bakterizid wirksam sei als in alkalischem Bereich. Auch VÖMEL (114) stellte eine stärkere antibakterielle Wirkung des Furadantin fest bei Verwendung saurer Nährlösungen in seinen Versuchen. 1 Ampulle Furadantin pro instillatione enthält 100 mg Furadantin in 20 ml Polyäthylenglukol 300. Zur Instillation oder Spülung wird eine Ampulle mit 200 ml körperwarmer Flüssigkeit (Aqua dest.) verdünnt. Über die Wirkungsweise der Nitrofurane ist bekannt, daß sie in den Intermediärstoffwechsel - und zwar in den Kohlehydratstoffwechsel - der Bakterien eingreifen. Sie bewirken eine verminderte Energiegewinnung durch enzymatische Hemmung der Bakterien-Dehydrogenase (Hemmung des Wasserstofftransportes).

Im Molekül des Furadantin ist die 5-Nitrofurangruppe verantwortlich für die antibakterielle Wirkung, während die Seitenkette die Reduktion der Nitrogruppe durch körpereigene Fermente verhindern soll, somit zu einer Stabilisierung des Moleküls beiträgt (13).

Furadantin wirkt in niedrigen Konzentrationen bakteriostatisch, in höheren, die in der Blase jederzeit erreicht werden können, bakterizid. Der Wirkungsbereich erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Keime, worin die wichtigsten Erreger von Harnwegsinfektionen eingeschlossen sind. Es besteht keine Kreuzresistenz zu Antibiotika und Sulfonamiden.

SCHMID (14) führte vergleichende Resistenzbestimmungen durch und fand heraus, daß trotz häufiger Anwendung von Furadantin gegen die von ihm am häufigsten isolierten Keime - *E. coli* und coliforme Stäbchen und Enterokokken (zusammen 69,6 %) - keine oder keine nennenswerte Resistenzzunahme zu verzeichnen gewesen sei. Seine Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 6 Jahren (1960 - 1965). Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren wie LINZENMEIER (15) und LEGLER (16) bestätigt. CARROLL und BRENNAN (96) sowie LINZENMEIER (15) registrierten ein unverändert gutes Ansprechen auf Furadantin (*E. coli* empfindlich zu 97 %, *Klebsiella* zu 59 %, *Proteus* zu 75 %, Enterokokken zu 99,6 %, *Alkaligenes* zu 51 %). Nach LINZENMEIER hatten sich die Resistenzverhältnisse der Jahre 1955 - 1959 im Vergleich zu denen von 1959 - 1965 als gleich gut erwiesen. Auch die wenigen von ihm registrierten Staph.-aureus-Infektionen sprachen gut auf Furadantin an. Dagegen war die Resistenz von *Ps. aeruginosa* gegen Furadantin unverändert hoch geblieben, 97 % der getesteten Keime waren resistent. GROTHUESMANN (22) kam zwar zu etwas schlechteren Ergebnissen in seinen Resistenzbestimmungen, bestätigte jedoch, daß Furadantin gut gegen Harnwegsinfektionen durch die üblichen Erreger, mit Ausnahme von *Proteus* und *Ps. aeruginosa*, zu verwenden sei.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von SENECA et al. (95), die Furadantin im Röhrchen-

verdünnungstest gegen *E. coli* und *Aerob. aerogenes* testeten. Von 36 Colistämmen waren 27 sehr resistent, 7 resistent und 2 empfindlich. Von 108 *Aerobacter*-Stämmen waren 97 sehr resistent, 9 resistent, 1 sehr empfindlich, 1 empfindlich. Sie bezeichneten Furadantin als unwirksam gegen diese Keime. Die Autoren geben jedoch kein Bezugssystem für ihre Bewertungen "sehr resistent", "resistent", "empfindlich" und "sehr empfindlich" an.

Da der Problemkeim bei urologischen Infektionen betreffs der Resistenz neben *Ps. aeruginosa* die *Proteus*-Bakterien sind, sei auf MEYER (17) verwiesen, der mit Furadantin bei der Behandlung von Cystitiden auf der Grundlage von *Proteus*infektionen Erfolge erzielte bei gleichzeitigem Versagen von Antibiotika und Sulfonamiden.

Diese Wirkung gegen *Proteus* wurde auch von NAUMANN (23), HAASEN und MOORE (24) und KÄHLER (25) beschrieben.

FUCHS und GUTENSOHN (26) bestätigten mit ihren Resistenzbestimmungen die absolute Resistenz von *Ps. aeruginosa* über mehrere Jahre, stellten jedoch eine Zunahme der Empfindlichkeit dieses Keimes in den Jahren 1964 - 1965 fest.

KUBLI und HOCHULI (18) verwendeten postoperativ nach gynäkologischen Operationen Furadantin-Instillationen als Prophylaxe gegen Harnwegsinfektionen. Sie verglichen den Erfolg mit einer Kontrollgruppe von Frauen, denen postoperativ eine quaternäre Ammoniumbase instilliert wurde. In beiden Gruppen bestand die Mehrzahl der Erreger aus gramnegativen coliformen Bakterien. Sie konnten durch prophylaktische Furadantin-Instillation "die Frequenz des Harnwegsinfektes gegenüber einer gleich artigen Kontrollgruppe um die Hälfte senken".

a (4) Gantrisin - Bepanthen^R (Deutsche HOFFMANN-LA ROCHE)

Es handelt sich bei dem Präparat um die Kombination von 5 % Gantrisin (3,4-Dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazol (sulfisoxazol)) als wasserlösliches Natriumsalz und 2,5 % Pantothenylalkohol (Panthenol).

Gantrisin ist ein Sulfonamid, für dessen Wirkungsmechanismus das bei Aristasept Gesagte gilt.

Der Alkohol, Panthenol entspricht in seiner Wirkung der Pantothensäure, da er im Körper in diese übergeht. Er wird jedoch besser resorbiert als die Säure (69). Die Pantothensäure gehört zum Komplex der wasserlöslichen B-Vitamine und ist ein Baustein des Coenzym A (66), das im Intermediärstoffwechsel von lebenswichtiger Bedeutung ist.

Neben dieser zentralen Stellung im Intermediärstoffwechsel besitzt die Pantothensäure eine spezifische Wirkung, die sich auf Haut, Hautanhangsgebilde und Schleimhäute erstreckt (65). Nach DIETZ (65) hatten Tierversuche die gute Wirkung von Pantothensäure auf Haut- und Schleimhautläsionen bewiesen. Die Säure bewirkte hier eine Förderung der Epithelisation und Granulation (65, 68). Geschädigte Haut und Schleimhäute haben einen erhöhten Bedarf an Pantothensäure, der trotz ausreichender Versorgung des Organismus mit Pantothensäure an diesen geschädigten Stellen zu einer beschränkten Apantothendose führt, die durch Gabe dieses Vitamins beseitigt wird. (65)

BAYER (67) testete Bepanthen-Gantrisin-Instillationen besonders auf ihre Wirkung gegen Coli-Keime. Er instillierte täglich nach Blasenspülung 25 ml des Präparates und führte diese Behandlung 8 Tage lang durch. In 38 Fällen meist chronischer Coli-Infektionen der Blase erzielte er einen guten Erfolg nach vorheriger operativer Beseitigung des Abflußhindernisses. Er

berichtete, daß sogar 2 Proteus-Infektionen nach 8 Instillationen beseitigt worden waren. Zusätzlich beschrieb er eine Besserung der subjektiven Beschwerden.

Gute Ergebnisse bei der Gabe von Gantrisin-Bepanthen kombiniert mit Vitamin A und Prednisolon in Form von Blaseninstillationen und Klistieren sahen HÜTER und MÜLLER (70) bei Schädigungen von Blase und Darm im Gefolge von Bestrahlungen bei weiblichen Genitalcarcinomen. Hier wurden sowohl die Cystitis radiologica als auch die bakterielle Begleitcystitis erfolgreich behandelt.

Ähnliches berichteten LENZ et al. (104) bei der Behandlung der haemorrhagischen Cystitis nach Bestrahlungen wegen gynäkologischer Grundkrankheiten. Andere Resultate sahen SENECA et al. (95). Sie testeten die Wirksamkeit von Gantrisin im Röhrchenverdünnungstest gegen E. coli und Aerobacter aerogenes. Von 19 Coli-Stämmen waren 15 sehr resistent, 3 resistent und nur einer empfindlich. Von 65 Aerobacter-Stämmen waren 55 sehr resistent, 4 resistent; nur 6 Stämme waren sehr empfindlich bis empfindlich.

a (5)/(6) Argentum nitricum / Argentum proteanicum (Targasin)

Diese beiden Präparate sollen gemeinsam besprochen werden, da ihre antibakterielle Wirkung auf dem gemeinsamen Gehalt an Silber-Ionen, die aus Silberverbindungen in Lösung gehen, beruht. Die wachstumshemmende oder abtötende Wirkung von Schwermetallen wurde von W. D. MILLER bereits 1884 beschrieben (60). Die Wirkung dieser oligodynamischen Präparate wird beeinflusst 1.) durch den Keimgehalt, 2.) durch Temperatur und 3.) durch den Gehalt an organischer Substanz (60).

Wie metallisches Silber besitzen auch dessen Salze antibakterielle Wirkung, wobei gramnegative Keime

leichter abzutöten sind als grampositive (60). Die keimtötende Wirkung des metallischen Silbers ist jedoch im Vergleich zum Argentum nitricum gering. Im Argentum nitricum liegt Silber überwiegend als Ion vor, worauf seine starke antibakterielle Wirkung beruht. Metallisches Silber ist in ihm praktisch nicht vorhanden (86, 87). Über sehr gute Erfolge bei der klinischen Anwendung von Argentum nitricum und seine Überlegenheit über andere Blasendesinfektionsmittel berichteten v. LICHTENBERG et al. (88), CASPER (86), KLINGEN (87), WEBER (91) und LEWIN (105). Übereinstimmend beschrieben sie jedoch auch Schmerzen und Blasenentnesmen als Nebenwirkungen, die auf der Fällung des Zelleiweißes durch das Silber beruhen. Durch niedrigere Konzentrationen der Spülflüssigkeit kann man diese Sensationen mindern. Um eine antibakterielle Wirkung auszuüben, müssen in einer Lösung Silber-Ionen in einer Konzentration von 2×10^{-11} Mol/L vorhanden sein. (58) Wie Quecksilber-Ionen gehen Silber-Ionen Verbindungen mit lebenswichtigen SH-Gruppen in der Mikroorganismuszelle ein (60).

Argentum nitricum besteht aus Kristallen, die in Wasser sehr gut löslich sind. Es wird in der Urologie in 1 %-iger Lösung verwendet.

Argentum proteinicum (Targesin) ist eine Diacetyltanninsilbereiweißverbindung. Es ist ein in Wasser leicht lösliches Pulver, das in einer 2 - 5 %-igen Lösung verwendet wird. Die beiden Komponenten besitzen jede für sich Reizwirkungen, die jedoch in der Verbindung bedeutungslos geworden sind (89). Es kommt durch Targesin zu keiner Eiweißfällung. Aufgrund der Tannin-Komponente wirkt Targesin adstringierend. Diese Eigenschaft wird auch zur Blutstillung genutzt (89).

b (1) Borwasser

Borsäure (HBO_3) ist eine entwicklungshemmende, nicht bakterizid wirkende schwache Säure, die als Antiseptikum in 1 - 4 %-igen Lösungen zur Spülung von Hohlorganen und zur äußerlichen Behandlung von Schleimhautentzündungen verwendet wird. Sie ist bis zu 4 % in kaltem Wasser unter schwach saurer Reaktion löslich (59, 60).

Zum Wirkungsmechanismus wurde bei in vitro-Untersuchungen mit enzymatisch aktiven Zellkernen festgestellt, daß die Polymerisationsgeschwindigkeit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase in Gegenwart eines hohen Gehalts des Inkubationsmediums von Borat-Anionen gehemmt wird (59). Es wird weiterhin angenommen, daß diese Hemmung durch Blockierung sämtlicher Nukleotidtri- und monophosphate durch Komplexbildung stattfindet (59). In neueren Arbeiten wurde der Gebrauch borsäurehaltiger Präparate abgelehnt. HERREN und WYSS (61) schrieben, daß Borsäure ab 1875 als Antiseptikum verwendet wurde in Klysmen, zu Vaginalspülungen, zu Spülungen des Magens und der Harnblase. Nach diesen Autoren sind bis 1962 insgesamt 86 tödliche Borsäureintoxikationen registriert worden. Darunter auch Fälle nach wiederholten Blasenspülungen mit 3 %-iger Borsäurelösung.

"Da Borsäurepräparate therapeutisch wenig wirksam, aber potentiell toxisch sind, ist ihre medizinische Verwendung nicht mehr gerechtfertigt. Die antiseptische Wirkung der Borsäure ist zweifelhaft, und es existieren heute weit bessere Oberflächen-Antiseptika" (60).

Diese Meinung vertraten auch KAUFMANN et al. (62), LEWIN (105) sowie SCHMID et al. (120). KAUFMANN et al. befragten 51 Kinderkliniken über ihre Einstellung zur Borsäuretherapie. Von diesen 51 Kliniken ver-

zichteten 47 % auf jegliche Anwendung von Borsäurepräparaten. v. MEZÖ untersuchte die Wirksamkeit von Borsäure gegen Staphylokokken und stellte selbst nach 3 Stunden Einwirkungszeit keine Unterdrückung des Keimwachstums fest (90).

b (2) Rivanol^R (HOECHST)

Rivanol (7-Äthoxy-6,9-Diaminoacridinlactat) ist ein in Wasser gut lösliches Pulver. 1906 entdeckte EHRLICH die trypanozide Wirkung der Acridine, 1913 fanden BROWNING und SHIGA, daß Acridine auch bakterizid wirken (60).

Über den Wirkungsmechanismus der Acridine schrieb WARING (63), indem er sich auf eine von LERMAN 1961 aufgestellte Theorie bezog, folgendes: Das Acridin-Molekül wird zwischen zwei Basenpaare der DNA-Doppelhelix eingebaut, wodurch das DNA-Molekül teilweise verlängert und entwunden werden muß, um den Raum des dazwischen getretenen Moleküls zu überbrücken. Das Acridin-Molekül nimmt nach dieser Theorie denselben Raum ein wie ein zusätzliches Basenpaar. Indem das Acridin-Molekül im Augenblick der Rekombination dazwischen getreten ist, hat es automatisch die Bildung von zwei mutierten Chromosomen verursacht. Am Ende des Rekombinationsprozesses ist das Acridin-Molekül abdissoziiert, was aber jetzt nicht mehr von Bedeutung ist, da der Schaden bereits eingetreten ist. Dieser Theorie schloß sich auch PEACOCKE (64) an.

Bei den Acridin-Verbindungen (Rivanol) ist nur der komplette Acridin-Kern wirksam. Die Substituenten NH_2 - und $-\text{OC}_2\text{H}_5$ bewirken eine zusätzliche Aktivitätssteigerung (60). Dies ist beim Rivanol der Fall.

b (3) Merfen^R (ZYMA - BLAES)

Merfen (Phenylquecksilberborat $C_6H_5Hg \cdot BO_3H_2$) ist eine organische Quecksilberverbindung, die 59 % Hg enthält (58). Allgemein ist über Quecksilberverbindungen zu sagen, daß sie mit Eiweiß neben großer Reaktionsfreude eine hohe Toxizität besitzen, was allerdings zu einer Aktivitätsminderung der Quecksilberverbindungen führt (60). Organische Quecksilberverbindungen sind wirksamer in ihrer antibakteriellen und fungiziden Wirkung als anorganische Quecksilberverbindungen, zugleich sind sie auch weniger toxisch (60). Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Komplexbildung mit SH-Gruppen von Bakterienenzymen (60, 74).

Merfen ist ein weißes geruch- und geschmackloses Pulver mit adstringierender Wirkung, das bis zu 6 ‰ in Wasser löslich und in wässriger Lösung stark dissoziiert ist (71).

BAER (71) stellte in vergleichenden Untersuchungen fest, daß Merfen antibakteriell wirksamer sei als andere organische und anorganische Quecksilberverbindungen. Außerdem koaguliert nach BAER Merfen keine Eiweißstoffe, verliert also in deren Gegenwart nicht so stark an Wirkung wie andere Quecksilber- und Silberverbindungen (Silbernitrat).

Zwar stellten auch REGAMEY et al. (77) die Überlegenheit des Merfen gegenüber anderen Antiseptika (Phenol, Jod, Mercurochrom, Zephirol, Desogen) fest, registrierten aber im Gegensatz zu BAER einen deutlichen Verlust der Wirkung in eiweißreichem Milieu.

Auch FEHR (73) stellte die Wirkung des Merfen über die der meisten Antiseptika. Seine gewebsschonende Wirkung soll darauf beruhen, daß das Quecksilber an den Phenolring, also an den positiven Teil des Moleküls,

gebunden ist. Die meist negativ geladenen Keime sollen eher angegriffen werden als die positiv geladenen Körperzellen (73, 74, 92). Merfen beeinflusst die Antikörperbildung und die phagozytären Eigenschaften der Leukozyten nicht (73, 75). Es ist praktisch ungiftig, da es kaum resorbiert wird (75, 76). BAIERL (92) berichtete über gute klinische Erfolge bei der Behandlung schwerer Pyurien mit Merfen.

Es wird in 0,1 %-iger Lösung verwendet.

4. Wert der in vitro-Untersuchung (Vergleich mit den in vivo-Ergebnissen)

Bei der Durchsicht der Literatur über den Wert der Resistenzbestimmung stößt man sowohl auf Zustimmung (EUFINGER (34), NAUMANN und HUBMANN (35), HUBMANN (37), HASCHEK und MEUSER (32)) als auch auf Ablehnung (17, 27, 28).

Der Wert der in vitro-Testung wurde in Frage gestellt von PFEIFFER und TATRA (27), MEIER (17) sowie WILDE (28). Diese Autoren stellten bei einem Vergleich von in vitro- mit in vivo-Ergebnissen des Furadantin eine Diskrepanz fest zwischen den Ergebnissen der Resistenzprüfung und der klinischen Wirkung. Sie kontrollierten ihre Ergebnisse mit Harnsediment und Harnkultur.

ZISCHKA-KONORSA et al. (29) durchleuchteten das Problem gründlicher. Sie versuchten, die Bedeutung des Antibigramms experimentell mit dem Blättchen-Test zu untermauern. Sie verglichen in vitro- mit in vivo-Ergebnissen, die durch Harnkulturen kontrolliert wurden. Dabei stellten sie eine signifikante Abhängigkeit des Therapie-Effektes vom Ergebnis des Antibigramms fest. Sie registrierten in ca. 45 % ihrer Chemotherapie-Perioden mangelnde Therapie-Erfolge bei gleichzeitiger in vitro-Empfindlichkeit. Sie hatten also 45 % Versagen aufzu-

weisen. Ca. 60 % dieser Versager konnten sie bakteriologisch erklären durch Resistenzentwicklung, Vorstadien der Resistenzentwicklung und durch Keimwechsel. Ca. 25 % der Versager erklärten sie pharmakokinetisch durch eingeschränkte Nierenfunktion oder durch ungünstigen pH-Wert des Urins. Lediglich ca. 14,5 % der Versager blieben ungeklärt. Sie gingen in ihrem Referat auch auf die diskordante Chemotherapie ein, d. h. Chemotherapie mit Medikamenten, gegen die die gezüchteten Keime in vitro resistent sind.

Die bei dieser Therapie auftretenden bakteriologischen Sanierungen und Besserungen sahen die Autoren nicht als Versager des in vitro-Tests an, sondern als Spontan-Sanierungen und -Besserungen. Daraus schlossen sie, daß sich die Häufigkeit von Diskrepanzen zwischen in vitro- und in vivo-Ergebnissen auf wenige Ausnahmen reduziert. Daß der Urin-pH die Ursache von Fehldeutungen sein kann, beschrieb SCHEITLIN (21) und zitierte Versuche von BRUMFITT et al. (30). Nach SCHEITLIN werden Resistenzbestimmungen bei einem pH der Agarplatten von ca. 7,3 durchgeführt. Der Urin-pH schwankt aber zwischen pH 5 und pH 8. Nach BAUMBUSCH und LANGENDORF (36) sind sogar Schwankungen von pH 4,5 bis 8, abhängig von der Ernährungsart und von Stoffwechselstörungen (Acidose / Alkalose) möglich.

BRUMFITT et al. führten ihre Resistenzbestimmungen bei einem pH-Wert der Agarplatten von 5,5 , 7,0 und 8,0 durch. Sie fanden häufig bei einem pH-Wert von 7,0 eine Resistenz, jedoch ein gutes Ansprechen der Keime bei stark saurem oder stark alkalischem Milieu. Sie konnten durch Ansäuerung bzw. Alkalisierung des Urins den Therapie-Erfolg bei chronischen Harnwegsinfektionen von 64 % auf 91 % steigern. Diese soeben beschriebenen Versuche bieten eine weitere Möglichkeit zur Erklärung von Diskrepanzen zwischen in vitro- und in vivo-Ergebnissen

anderer Autoren. Im allgemeinen stimmen bei den Autoren, die das Antibiotogramm befürworteten, die Ergebnisse des in vitro-Tests mit den Therapiekontrollen überein (24, 29, 33, 11).

Als Beispiel für das Zusammenwirken von Antibiotogramm und Therapie sei ALKEN (33) zitiert: Bei akuten einfachen und unkomplizierten Infekten verordnet er sofort ungezielt und möglichst breit und hoch dosiert Chemotherapeutika oder Antibiotika. Parallel zum Therapiebeginn laufen Urinkultur und Resistenzbestimmung. Deren Resultate bedingen u. U. eine Korrektur der Behandlung. Bei chronischen Krankheitsverläufen hält ALKEN eine Therapie ohne vorherige Orientierung über Erreger und deren Resistenzverhältnisse für nicht angebracht. Die Therapie wird durch Urinkultur und neue Resistenzbestimmungen kontrolliert.

Man hat mit der Resistenzbestimmung eine Methode in der Hand, um eine gezielte Chemotherapie vornehmen zu können. Dazu muß sich die Empfindlichkeitsprüfung auf möglichst viele Medikamente erstrecken, um nicht nur zwischen einzelnen Medikamentengruppen, sondern auch innerhalb der Gruppen differenzieren zu können, d. h. um das wirksame Mittel herauszutesten (34).

EUFINGER (34) wies darauf hin, daß Sulfonamide im allgemeinen als wirksam gegen E. coli bezeichnet werden und testete im Blättchenversuch Supronal, Aristamid, Badional und Cibazol. Der getestete Coli-Stamm war empfindlich gegen Supronal, gering empfindlich gegen Aristamid, resistent gegen Badional und Cibazol. EUFINGER gibt jedoch kein Bezugssystem für seine Wertungen der Empfindlichkeit an. Dieser Versuch entkräftete auch gleichzeitig das Argument, obligatorische Empfindlichkeitsbestimmungen seien zu teuer. Unter Umständen wäre dieser Coli-Stamm wochenlang erfolglos mit Badional oder Cibazol behandelt worden. Dies hätte ungleich höhere Kosten verursacht.

Um zu klären, ob sich in vitro-Tests auf in vivo-Verhältnisse übertragen lassen und ob sich die Behandlungsergebnisse von Infekten unter Berücksichtigung von Empfindlichkeitsbestimmungen verbessern lassen, stellte EUFINGER vergleichende Untersuchungen über den klinischen Verlauf mit getesteten und ungetesteten Fällen an. Als Antibiotikum verwendete er Penicillin, stellvertretend für Sulfonamide Supronal. Bei 568 Fällen, die ohne vorherige Testung mit Penicillin behandelt wurden, stellte er 26 % Therapieversager fest. Bei 176 Fällen, in denen Penicillin erst nach durchgeführter, positiver Empfindlichkeitstestung verordnet wurde, hatte er nur 5 % Versager zu verzeichnen, von denen 1,5 % auf Fehlerquellen beim Test entfielen. Beim Supronal hatte er bei 162 Fällen ohne vorherige Testung 35 % Mißerfolge. Bei 120 Fällen nach vorheriger, positiver Testung fanden sich nur 9 % Versager. EUFINGER zog den Schluß, daß in vitro-Ergebnisse nicht immer mit in vivo-Verhältnissen übereinstimmen, daß aber die Behandlungsergebnisse nach vorheriger Empfindlichkeitsbestimmung weitaus besser seien als bei der Anwendung von Medikamenten ohne vorherige Testung. Er erachtete den in vitro-Test als notwendig für Klinik und Praxis ebenso wie andere Autoren (93, 94, 97).

5. Methoden der Uringewinnung

Wer sich mit Urinproben befaßt - und sei es auch nur zum Zweck einer Statistik - muß sich zwangsläufig mit dem Problem der Uringewinnung auseinandersetzen.

Folgende Methoden werden angewandt (41):

- (1) Blasenpunktion
- (2) Blasenkatheterismus
- (3) Clean catch-Methode (nach Reinigung der äusseren Harnröhrenmündung wird der gesamte Blaseninhalt in ein Gefäß entleert, aus dem dann eine Urinprobe zur

Untersuchung entnommen wird)

- (4) Clean catch midstream-Methode (nach Reinigung der äusseren Harnröhrenmündung wird die erste Urinportion verworfen, dann aus dem Mittelstrahlurin eine Portion zur Untersuchung entnommen).

Die Blasenpunktion scheidet für viele Autoren als Routinemethode aus, da sie ein zu aufwendiges Vorgehen ist und zudem eine Reihe von Kontra-Indikationen besteht, die SCHMUZIGER et al. (42) beschrieben haben. Diese Autoren sahen außerdem nach mehrmaligen Blasenpunktionen die Bildung einer Schrumpfblase. Die Gefahr der paravesicalen Infektion durch infizierten Urin nach Blasenpunktionen beschrieb MAYOR (43), der an der freiparierten Blase beobachtet hatte, daß Urin paravesical an der Punktionskanüle ablief. GUZE und KALMANSON (112) sahen bei tierexperimentellen Untersuchungen - bei experimentell erzeugter schwerer Bakteriurie - im Anschluß an Blasenpunktionen Bakteriämien auftreten. SCHMUZIGER et al. und MAYOR stimmten darin überein, mit der Blasenpunktion zurückhaltend zu sein. Andere Autoren sahen jedoch in der Blasenpunktion eine Methode, exakte Aussagen über eine möglicherweise vorhandene Bakteriurie zu machen (78). Sie plädierten für eine häufigere Anwendung und schätzten den Wert dieser Methode höher ein als die Mittelstrahltechnik.

ALKEN et al. (98) empfehlen die suprapubische Blasenpunktion als überlegene Methode zur Uringewinnung bei unklaren bakteriologischen Befunden. Als Routinemethode halten sie jedoch sowohl beim Mann als auch bei der Frau die Mittelstrahltechnik für genügend. Voraussetzung sind dabei jedoch

- (1) das sofortige Anlegen einer Kultur (innerhalb von 30 Min.),
- (2) gleichzeitige quantitative bakteriologische Unter-

suchung (also Keimzählung).

Im folgenden werden clean catch- und clean catch mid-stream-Methode zusammengefaßt als Mittelstrahl-Methode dem Blasenkatheterismus gegenübergestellt. Bei einer Übersicht über die Literatur zu diesem Thema überwiegt die Zahl der Autoren, die die Uringewinnung mittels Mittelstrahltechnik befürworten; im gleichen Maß wird die Katheterisierung als Routinemethode abgelehnt (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52). Einzelne Autoren forderten im Zusammenhang mit der Mittelstrahl-technik, die eine qualitative Aussage macht, eine quantitative Urinuntersuchung (44, 46, 98).

REBER (45) gab sich mit der Identifizierung der aus Spontanurin gezüchteten Keime zufrieden, indem er davon ausging, daß eine Unterscheidung zwischen Kontamination und Harninfekt insofern getroffen werden kann, als bei einer Kontamination überwiegend grampositive Keime und nur in ca. 10 % gramnegative Keime gezüchtet werden. Bei einer Bakteriurie, d.h. bei einem Harninfekt, werden dagegen in ca. 90 % der Fälle gramnegative Keime isoliert.

Nur wenige Untersucher nahmen routinemässig den Katheter zur Uringewinnung wie HAEFELI (50) und REUBI (51), der ein Infektionsrisiko zugab, aber in 6 Jahren keine eindeutige Katheterinfektion gesehen haben wollte.

Einschränkungen bei der Anwendung der Mittelstrahl-Methode bei Frauen wegen der Gefahr der Beimengung von Fluor vaginalis und Bakterien der äußeren Genitalien machten REBER (45), ALBUQUERQUE et al. (107), PFAU und SACHS (108). Dem widersprachen SCHEITLIN (48), BAUMANN (46) und MILLER (100), die schrieben, daß auch bei Frauen die Untersuchung von Spontanurin ein ausreichend genaues Resultat ergäbe. Sie verneinten

eine Problematik bei der Untersuchung des Spontanurins bei Frauen.

Als Gefahren des Katheterismus der Blase werden hauptsächlich angesehen:

- (1) die iatrogen gesetzte Infektion mit nachfolgender Pyelonephritis und Sepsis durch gramnegative Keime (44, 45, 47, 48, 51, 52, 53, 99, 101, 106)
- (2) die infektiöse (episodale) Resistenz (44, 54).

Ad (1) Bei einem Überblick über die in der Literatur gefundenen Infektionsraten nach einmaligem Blasen-katheterismus stellten THIEL und SPÜHLER (44) Zahlenwerte zwischen 1 % und 40 % fest. BAUMANN (47) fand am eigenen Krankengut eine Rate von 18 %, REBER (45) veranschlagte das Infektionsrisiko auf 2 bis 5 %, GILLESPIE et al. (53) fanden eine iatrogen gesetzte Infektion bei gesunden Frauen von 2 % nach einmaligem Katheterismus, von 70 % nach wiederholtem, intermittierendem Katheterismus. HUBMER (101) zitierte Prozentzahlen von 2 bis 70 % nach einmaligen Eingriffen. REHM (102) sah in 2,5 % von 184 Patienten nach Cystoskopien Harnwegsinfektionen. COYLE u. MCDONALD (103) registrierten nach wiederholten instrumentellen Untersuchungen eine Infektionsrate von 6 bis 7 %.

Da die Urethra mit potentiell pathogenen Keimen besiedelt ist (48, 55, 98, 99, 100, 101) und diese beim Katheterisieren in die Blase verschleppt werden können, ist immer ein Infektionsrisiko vorhanden.

Ad (2) Eine infektiöse (episodale) Resistenz wird durch extrachromosomale genetische Faktoren, die episodalen Charakter besitzen und R-Faktoren genannt werden, übertragen (44). Nach BRANDIS (56) be-

steht dieser Faktor aus "einer Einheit, die von dem transfer factor und dem Faktor, der die Arzneimittel-Resistenz bewirkt, gebildet wird".

Eine Bakterienzelle, die einen R-Faktor besitzt (Donor-Zelle), kann diesen durch Konjugation auf eine Zelle ohne R-Faktor (Empfänger-Zelle) übertragen und damit ihre Resistenz gegen Arzneimittel (56). Zur Übertragung des R-Faktors bedarf es nur eines kurzen Zellkontaktes, wobei dann der R-Faktor über eine Plasma-Brücke von Donor- zu Empfängerzelle wandert (44). Die Zellen brauchen nicht der gleichen Spezies anzugehören (44, 54). Dieser Vorgang kann in vivo und in vitro ablaufen (56).

Bei einem Überblick über die entsprechende Literatur schrieben THIEL und SPÜHLER (44), daß in England vorkommende R-Faktoren bis zu 3 Resistenzdeterminanten trügen (gegen Tetracyclin, Streptomycin, Sulfonamide), in Japan vorkommende bis zu 4 (zusätzlich gegen Chloramphenicol), in München vorkommende bis zu 5 bzw. 6 (zusätzlich gegen Kanamycin bzw. Neomycin) und in Bern vorkommende bis zu 7 Resistenzdeterminanten (zusätzlich gegen Ampicillin).

Diese Gefahr der episomalen (infektiösen) Resistenz erkannten auch ZISCHKA-KONORSA et al. (54). Sie schrieben, daß in Beurteilungsperioden (Zeitraum zwischen 2 bakteriologischen Harnuntersuchungen, bei denen die gleichen Spezies gramnegativer Stäbchen gezüchtet werden konnten) mit instrumenteller Untersuchung Resistenzentwicklungen signifikant häufiger beobachtet wurden als in Beurteilungsperioden ohne instrumentelle Untersuchung. Sie bestätigten damit die Angaben von THIEL und SPÜHLER (44). Daß diese Resistenzentwicklung zu Lasten der infektiösen Resistenz geht, war für sie (54)

daran ersichtlich, daß "die Häufigkeit therapiebedingter Resistenzentwicklung bei Beurteilungsperioden mit und ohne instrumentelle Untersuchung sich nicht signifikant unterscheidet". Sie beobachteten jedoch eine "unmotivierte Resistenzentwicklung bei den verglichenen Gruppen in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit: Bei Beurteilungsperioden mit instrumenteller Untersuchung in 21,4 %, bei solchen ohne instrumentelle Untersuchung nur in 7,1 %".

Um die verschiedenen Methoden der Uringewinnung zu bewerten, verglichen MONZON et al. (111) die Keimzahlen von Urinproben, die sie durch suprapubische Blasenpunktion, Katheterisierung und Mittelstrahl-Technik gewonnen hatten.

Methode	Zahl der positiven Kulturen		Zahl der negativen Kulturen
	<100.000 Kolonien /ml	>100.000 Kolonien /ml	
Suprapubische Blasenpunktion	2	5	27
Katheterurin	6	5	23
Mittelstrahlurin	20	5	6

Bei einer Anzahl von über 100.000 Keimen pro ml Urin - einem allgemein anerkannten Richtwert für das Vorliegen einer Bakteriurie - ergab sich bei allen 3 Methoden eine völlige Übereinstimmung.

DUBACH (41) legte zu demselben Thema eine umfassendere Tabelle vor, aus der ersichtlich wird, daß die Methode der Wahl bei der Uringewinnung die Mittelstrahl-Technik ist: "Übereinstimmung der Bakterienzahlen für signifikante Bakteriurie bei verschiedener Entnahmetechnik".

Autor	Technik	Korrelation	
Kass (1957)	Clean catch/Katheter	95	%
Monzon et al. (1958)	Clean catch midstream/Katheter Blasenpunktion	100	%
Jackson et al. (1958)	Clean catch midstream/Katheter	96	%
Pryles et al. (1959)	Clean catch/Katheter	96,5	%
	" " /Blasenpunktion	97,5	%
	Katheter/Blasenpunktion	92,8	%
Kunin et al. (1964)	Clean catch/Katheter	100	%

Dieser Auffassung sind auch SLADE und LINTON (109) sowie ZIESCHE (110). SLADE und LINTON fanden keinen Unterschied in den Bakterienzahlen von Urinproben, die mittels Cystoskop und Mittelstrahl-Methode gewonnen wurden. ZIESCHE sah bei Mittelstrahl- und Katheter-Urinen, die nacheinander von denselben Patienten gewonnen wurden, eine gleich hohe Fehlerbreite von 12 %.

Den diagnostischen Katheterismus sollte man, soweit möglich, vermeiden. Den therapeutischen Katheterismus sollte man nur bei Vorliegen einer echten Indikation anwenden (46).

III. Eigene Untersuchungen

1. Problemstellung

Ein Teil des Themas der vorliegenden Arbeit ist es, festzustellen, in welchem Maß bestimmte Wirkstoffe, die als Spül- oder Instillationsmittel in der Urologie Verwendung finden, auf die in diesem Bereich gefundenen Bakterien einwirken.

Bei den Medikamenten handelt es sich um Antibiotika, um Sulfonabkömmlinge und um andere Chemotherapeutika.

Die Arbeit soll den praktischen Wert der Präparate im Hinblick auf die klinischen Voraussetzungen untersuchen.

- a.) Es wurde in einem Röhrchen-Verdünnungs-Test die Wirkung auf die Bakterien ohne den Faktor Zeit getestet (Entwicklungshemmung).
- b.) In einem Suspensionsversuch wurde geprüft, inwieweit der Zeitfaktor auf die antibakterielle Wirkung von Einfluß ist.

Unter Zeitfaktor ist die Zeit zu verstehen, während derer das Medikament unter klinischen Bedingungen auf die Bakterien einwirken kann.

Während das Medikament beim Röhrchen-Verdünnungs-Test 24 und 72 Stunden auf Bakterien einwirken konnte, wurde beim Zeitfaktor-Versuch die bei der Therapie nur begrenzt mögliche Einwirkungszeit berücksichtigt und die Wirkung des Präparates unter diesem Gesichtspunkt getestet.

Bei der Suche nach einer geeigneten Versuchsmethode fiel die Wahl auf den Röhrchen-Verdünnungs-Test. Nach einer Einteilung von EUFINGER (31) zählt dieser Test zu den absoluten Methoden, die auf

einer Verdünnungsreihe des getesteten Medikaments beruhen und somit absolute Wertangaben ermöglichen. Dies ist bei Tests wie dem Loch-, Rinnen-, Zylinder- oder Blättchen-Test nicht möglich, da diese zu den mehr orientierenden Methoden gehören. Die Verwendung des an sich optimalen Röhrchen-Verdünnungs-Tests ist für den Routineablauf eines Laboratoriums durch seinen hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand begrenzt.

2. Häufigkeitsverteilung der Urinuntersuchungen zweier Vergleichsmonate 1965 und 1969

Vor Beginn der experimentellen Arbeiten wurde eine Statistik über den Häufigkeitsnachweis der Bakterien aufgestellt, die bei den stationären und poliklinischen Patienten der Urologischen Universitätsklinik Westend gefunden wurden. Ausgewertet wurden die Befunde der Monate Oktober/November 1965 sowie zum Vergleich die Befunde der Monate Oktober und November 1969, die sich bei der Prüfung von steril entnommenem Urin, Nierenfistel-Urin und Mittelstrahl-Urin ergaben. Als Unterlagen dienten die Arbeitsbücher und Protokoll-Duplikate des Medizinal-Untersuchungsamtes II Berlin-Charlottenburg (Leiter: Medizinaldirektor Dr. B. H e n z e).

Es wurden folgende Ergebnisse gefunden:

Tabelle 1

Zahl der beim Patienten un- tersuchten Urin- proben	Untersuchungszeitraum	
	Oktober/November 1965 Zahl der Patienten	Oktober/November 1969 Zahl der Patienten
1 Urinprobe	759	867
2 Urinproben	134	163
3 "	32	49
4 "	14	23
5 "	12	12
6 "	7	5
7 "	3	3
8 "	0	1
9 "	0	0
10 "	0	1
 Zahl der Patienten	 961	 1124
 Zahl der Urinproben	 1302	 1561
 Zahl der negativen Be- funde	 516 (39,6 %)	 834 (53,4 %)
 Zahl der einfach posi- tiven Befunde (Monokulturen)	 528 (40,5 %)	 527 (33,7 %)
 Zahl der mehrfach posi- tiven Befunde (Mischkulturen)	 258 (19,8 %)	 200 (12,8 %)

Tabelle 2: Die bei einfach positiven Urinen (Monokulturen) gefundenen Keimarten in Zahl und Prozenten.

Keimart	Untersuchungszeitraum			
	Oktober/November 1965		Oktober/November 1969	
	Zahl d. Stämme (in %)		Zahl d. Stämme (in %)	
1. E. coli u. Coliforme	195	42,5	205	42,7
2. Enterokokken	88	19,2	88	18,3
3. Proteus	69	15,0	43	8,9
4. Ps. aeruginosa	41	8,9	75	15,6
5. Aerobacter aerogenes	32	6,9	45	9,3
6. Staph. aureus	15	3,1	7	1,4
7. Strepto- kokken(außer Enterokokken)	17	3,7	17	3,5

Bei der Aufstellung der Häufigkeitsverteilung wurde Staphylokokkus albus nicht berücksichtigt, da er als nicht pathogener Keim angesehen wird. Er soll nach WEBER (83, 84) sogar einen antibakteriellen Hemmstoff bilden, der als biologischer Schutzfaktor der Abwehr pathogener Keime dient.

An dieser Vergleichsaufstellung ist besonders eindeutig erkennbar, daß das identifizierte Bakterienspektrum sich in den Jahren erheblich gewandelt hat. Wie im übrigen Schrifttum der letzten Jahre ablesbar, hat Ps. aeruginosa zugenommen. Der zweite "Problemkeim" Proteus ist nicht mehr so häufig vertreten, dagegen hat die Klebsiella/Aerobacter-Gruppe zugenommen. Eine weitere Verschiebung ist bei Staphylokokken/Streptokokken zu erkennen.

Tabelle 3: Die bei mehrfach positiven Urinen (Mischkulturen) gefundene Beteiligung der einzelnen Keimarten in Prozenten.

Keimart	Untersuchungszeitraum	
	Oktober/November 1965	Oktober/November 1969
1. E. coli u. coliforme Bakt. (Citrobacter, Enterobacter)	74,4 %	54,0 %
2. Proteus	50,0 %	51,5 %
3. Enterokokken	39,9 %	44,0 %
4. Ps. aeruginosa	28,2 %	46,5 %
5. Staphylokokkus aureus	17,4 %	11,0 %
6. Klebsiella/ Aerobacter aerogenes	6,2 %	19,5 %

Tabelle 4: Prozentualer Anteil der Häufigkeit der Keime bezogen auf einfach positive und mehrfach positive Urine.

Keimart	Untersuchungszeitraum	
	Oktober/November 1965	Oktober/November 1969
1. E. coli u. coliforme Bakt.	49,2 %	55,7 %
2. Proteus	25,1 %	20,0 %
3. Enterokokken	24,2 %	24,2 %
4. Ps. aeruginosa	14,5 %	23,1 %
5. Staphylokokken (Staph. aureus)	7,6 %	3,9 %
6. Klebsiella/ Aerobacter aerogenes	6,1 %	11,5 %

Die in der Literatur gefundenen vergleichbaren Statistiken differieren erheblich. Jedoch findet sich bei allen Autoren annähernd die gleiche Reihenfolge der gefundenen Keime in bezug auf deren Häufigkeit, wobei die hervorragende Bedeutung von *E. coli* und coliformen Bakterien ersichtlich wird (26, 38, 39, 40, 114).

So geben RITZERFELD (38), FUCHS und GUTENSOHN (26) sowie VÖMEL (114) folgende Verteilung an; zum Vergleich die Befunde des Klinikums Westend:

Tabelle 5:

	Klinikum Westend Berlin		Ritzerfeld	Fuchs u. Gutensohn	Vömel
	X/XI 1965	X/XI 1969	1966	1965	1964
1. <i>E. coli</i> u. coliforme Bakt. (<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i>)	49,2 %	55,7 %	47,0 %	54,0 %	44,0 %
2. <i>Proteus</i>	25,1 %	20,0 %	14,0 %	13,0 %	13,0 %
3. Enterokokken	24,2 %	24,2 %	21,0 %	17,0 %	27,0 %
4. <i>Ps. aeruginosa</i>	14,5 %	23,1 %	5,0 %	7,0 %	3,0 %
5. <i>Staph. aureus</i>	7,6 %	3,9 %	5,0 %	3,0 %	5,0 %
6. <i>Klebsiella/Aero-</i> <i>bacter aerogenes</i>	6,1 %	11,5 %	2,0 %	o	4,0 %
7. Vergrünende Streptokokken	o	o	6,0 %	o	o
8. hämolysierende Streptokokken	o	o	< 1,0 %	o	o

o = keine Angaben

3. Material und Methoden

a) Reihenverdünnungstest:

- (1) Anlegen einer Verdünnungsreihe, deren erste Stufe aus 5 ml Aqua dest. und 5 ml des zu testenden Medikaments besteht,
- (2) Zugabe von 5 ml doppelt konzentrierter Traubenzucker-Bouillon als Nährflüssigkeit,
- (3) Beimpfung der Röhrchen mit 1 Tropfen einer 1 : 10 verdünnten Keimsuspension, deren Keimmaterial vorher 16 Stunden bebrütet worden war,
- (4) nach dem Schütteln Bebrütung der Röhrchen bei 37° C,
- (5) Ablesen des Ergebnisses nach 24 und 72 Stunden.
- (6) Anlegen von Subkulturen auf festem Nährboden (Rinderblut-Agar und Endo-Agar) zur Sicherung des Ergebnisses.
- (7) Bebrütung von Kontroll-Röhrchen und Anlegen von Subkulturen der verwendeten Flüssigkeiten (Aqua dest., Nährbouillon, Testsubstanz in sämtlichen Konzentrationen, Keimbouillon als Stammkontrolle) zur Kontrolle von möglichen Verunreinigungen.

b) Zeitfaktor-Versuch (Suspensionsversuch):

- (1) Anlegen einer Verdünnungsreihe (10 ml Aqua dest. und 10 ml der Testsubstanz 1 : 2, 1 : 4, etc.),
- (2) 0,1 ml einer unverdünnten, 16 Stunden bebrüteten Keimsuspension werden in die Mitte einer Petri-Schale pipettiert,
- (3) Zugabe von 10 ml der Testsubstanz-Verdünnung,
- (4) nach einer Einwirkzeit von 20, 30, 40 Minuten für Instillationsmittel und 3, 5, 7, 10 Minuten für Spülmittel wird aus der Mitte der Petri-Schale eine Öse Material entnommen und in 10 ml einer 1 %-igen

Traubenzuckerbouillon überimpft.

- (5) Die beimpften Röhrchen werden bei 37° C 24 und 48 Stunden bebrütet.
- (6) Anlegen von Subkulturen auf festen Nährböden (Rinderblut- und Endoagar) zur Sicherung des Ergebnisses.

Mit der Ausnahme von *Argentum nitricum* ließen sich alle Medikamente gut mit der Nährflüssigkeit mischen. Ausfällungen oder sonstige Reaktionen traten nicht auf. Bei Zugabe von doppelt konzentrierter Traubenzucker-Bouillon zur *Argentum nitricum*-Lösung traten in allen Konzentrationsstufen weißliche Ausflockungen auf, die den Versuch in Frage stellten. Aus diesem Grunde wurde eine andere Arbeitsmethode angewendet.

c) Plattenverdünnungstest:

- (1) Herstellen einer Verdünnungsreihe von *Argentum nitricum* in der üblichen Weise.
- (2) Von jeder Verdünnungsstufe wird 1 ml in eine Petri-Schale pipettiert,
- (3) hinzugegeben werden je 20 ml 1 %-iger, im Wasserbad bei ca. 50° C flüssig gehaltener Traubenzucker-Agar;
- (4) nach häufigem Schwenken (20-mal) der Petri-Schale erstarrt das Agar-Medikament-Gemisch.
- (5) Der feste Agar wird in Sektoren mit sämtlichen Teststämmen beimpft, mit Ausnahme von *Proteus*, der wegen seines Schwärm-Wachstums gesondert auf die Platten geimpft wird.
- (6) Ablesen der Ergebnisse nach 24 und 72 Stunden, Bebrütung bei 37° C.

Auch hier traten bei Zugabe von 1 %-iger Traubenzucker-Bouillon weißliche Ausflockungen in allen Konzentrations-

stufen auf. Zwar zeigte sich beim Ablesen der Ergebnisse in allen Konzentrationen kein Wachstum, jedoch ist aufgrund der Ausflockungen dieses Ergebnis nicht gewertet worden.

d) Testbakterien:

Die Bakterien (jeweils 1 Stamm) für die experimentelle Arbeit wurden im Medizinal-Untersuchungsamt II, Berlin-Charlottenburg, aus folgendem Material gezüchtet:

1. E. coli aus A-Galle
2. Enterokokken aus Urin
3. Proteus aus Urin
4. Ps. aeruginosa aus Urin
5. Klebsiella aus Urin
6. Staph. aureus aus Sputum
7. α -hämol. Streptokokken der serologischen Gruppe B nach LANCEFIELD aus Urin

Während der Dauer der Versuche wurden diese Stämme auf Schrägagar geimpft und in der Kühlkammer aufbewahrt. Alle 4 Wochen erfolgte eine Traubenzucker-Bouillon-Passage mit anschließender Überimpfung auf neuen Schrägagar.

Ein Teil der Stämme (E. coli, Proteus, Ps. aeruginosa, Klebsiella) wurde im Robert-Koch-Institut, Berlin differenziert ⁺⁾ , die übrigen Stämme im Medizinal-Untersuchungsamt II identifiziert.

Es wurden also sog. Klinik-Keime verwendet, die im Gegensatz zu Laborstämmen mit genau definierten Resistenzen, unterschiedliche Resistenzen aufweisen können.

⁺⁾ Herrn Dr. H o f m a n n , Direktor und Professor am Robert-Koch-Institut, Berlin, danke ich für die Identifizierung der Stämme.

Es liegt jedoch im Sinn der Arbeit, die den praktischen Wert der Präparate im Hinblick auf die klinischen Voraussetzungen untersuchen soll, Klinikkeime zu verwenden. Dabei besteht Übereinstimmung mit anderen Autoren, die ebenfalls Klinikkeime verwendeten (115, 116, 117, 118, 119). Auch der Routinebetrieb hat es ausschließlich mit Klinikkeimen zu tun.

Als Nährböden wurden die im Medizinal-Untersuchungsamt II im Routinebetrieb verwendeten Blut- und Endoagarplatten der üblichen Zusammensetzung benutzt.

IV. Ergebnisse

a) Ergebnisse der Reihenverdünnungsteste (Tabelle 6)

aa) Nebacetin ^R

Bei Anwendung von drei Konzentrationen -
5 000 $\mu\text{g/ml}$ und 250 IE/ml, 500 $\mu\text{g/ml}$ und 25 IE/ml,
250 $\mu\text{g/ml}$ und 12,5 IE/ml - wurden alle Testkeime
gehemmt.

Die therapeutisch verwendete Konzentration be-
trägt 500 $\mu\text{g/ml}$ und 25 IE/ml. Dazu wird die Ori-
ginalsubstanz mit 10 ml physiolog. NaCl-Lösung
verdünnt.

ab) Aristasept ^R

Es wurden Konzentrationen von 5 % - 0,1562 % an-
gewendet. Zur Therapie werden 20 ml der 5 %-igen
Lösung instilliert.

Es fand sich keine Hemmung bei Enterokokken, Pseu-
domonas aeruginosa, Proteus, Klebsiella.

E. coli wurde in der therapeutisch verwendeten
Konzentration nach 72 Stunden Einwirkzeit gehemmt,
ebenso wie Staph. aureus.

α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B wurden
in Konzentrationen von 5 % - 1,25 % gehemmt.

ac) Furadantin ^R

Es wurden Konzentrationen von 0,2 % - 0,025 % an-
gewendet. Die therapeutisch verwendete Konzentra-
tion beträgt 0,05 %.

Es fand sich in allen Konzentrationen eine Hem-
mung von E. coli, Staph. aureus, Enterokokken,
Proteus, α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B.
Klebsiella wurde noch in der therapeutisch verwen-
deten Konzentration gehemmt, während dies bei Ps.
aeruginosa nicht mehr der Fall war.

ad) Na-Gantrisin ^R

Es wurden Konzentrationen von 5 % - 0,625 % angewendet. Zur Therapie wird eine 5 %-ige Lösung instilliert.

Bei Staph. aureus, Enterokokken, Ps. aeruginosa, Proteus, Klebsiella trat keine Hemmung ein.

Bei E. coli wurde in der therapeutisch verwendeten Konzentration keine Hemmung festgestellt,

α' -häm. Streptokokken der Serogruppe B wurden in dieser Konzentration gehemmt.

ae) Argentum proteinicum

Es wurden Konzentrationen von 6 % - 0,75 angewendet. Die therapeutisch verwendete Konzentration beträgt 2 - 5 %.

E. coli, Enterokokken, Ps. aeruginosa, Proteus, α' -häm. Streptokokken der Serogruppe B, Klebsiella wurden von allen Konzentrationen gehemmt.

Staph. aureus wurde nur von 6 %-igen und 4 %-igen Lösungen gehemmt. 3 %-, 2 %-, 1,5%-ige Lösungen führten erst nach 72 stündiger Einwirkungszeit zur Wachstumsunterdrückung.

af) Borwasser

Es wurden Konzentrationen von 4 % - 1 % angewendet. Zur Therapie wird mit einer 2 %-igen - 3 %-igen Lösung gespült.

Es fand sich keine Hemmung bei E. coli, Staph. aureus, Enterokokken, Ps. aeruginosa, Proteus.

α' -häm. Streptokokken der Serogruppe B wurden erst nach 72 stündiger Einwirkungszeit gehemmt.

Das Wachstum von Klebsiella wurde nur von der 4 %-igen Lösung unterdrückt. Bei 3 %-iger und 2 %-iger Lösung waren noch vereinzelte Kolonien auf den Subkulturen nachweisbar. Die 1 %-ige Lösung war wirkungslos.

a_g) Rivanol ^R

Es wurden Konzentrationen von 0,5 % - 0,02 % angewendet. Zur Therapie dient eine 0,1 %-ige Lösung. Bei E.coli, Staph.aureus, Enterokokken, α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B fand sich eine Wachstumsunterdrückung in allen Konzentrationen. Dies war zwar bei Ps.aeruginosa und Klebsiella nicht der Fall, jedoch wurde das Keimwachstum von der therapeutisch verwendeten Konzentration gehemmt. Proteus wurde nicht ausreichend gehemmt, es fand sich in allen Konzentrationen noch Wachstum zahlreicher Kolonien auf allen Subkulturen.

a_h) Merfen ^R

Es wurden Konzentrationen von 0,2 % - 0,003 % angewendet. Therapeutisch verwendet wird eine 0,1 %-ige Lösung.

E.coli, Staph.aureus, Proteus, α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B wurden von allen Konzentrationen gehemmt.

Ps.aeruginosa und Klebsiella wurden zwar nicht von allen Konzentrationen, jedoch in der therapeutisch verwendeten Konzentration gehemmt.

Dies war bei Enterokokken nicht der Fall.

b) Ergebnisse der Suspensionsversuche (Tabelle 7 u. 8)

ba) Nebacetin ^R

Es wurden die gleichen Konzentrationen wie im Reihenverdünnungstest angewendet. Es fand sich keine Hemmung von Enterokokken und Proteus. E.coli, Ps.aeruginosa wurden in der therapeutisch verwendeten Konzentration erst nach 30 Minuten gehemmt. α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B wurden nur von einer Konzentration von 5000 μ g/ml und 250 IE/ml nach 30 Minuten gehemmt. Staph.aureus, Klebsiella wurden von allen Testkonzentrationen gehemmt.

bb) Aristasept ^R

Verwendete Konzentrationen 5 %, 2,5 %, 1,25 %.

Einwirkungszeiten 20, 30, 40 Minuten.

Alle Testkeime wurden in allen Zeiten von den Testkonzentrationen nicht gehemmt.

bc) Furadantin ^R

Gleiche Testkonzentrationen wie im Reihenverdün-
nungstest, Einwirkungszeiten 20, 30, 40 Minuten.

Es fand sich keine Hemmung der Testkeime in al-
len verwendeten Konzentrationen und Zeiten.

bd) Na - Gantrisin ^R

Gleiche Konzentrationen wie im Reihenverdünnungs-
test, Einwirkungszeiten 20, 30, 40 Minuten.

Auch hier fand sich in allen verwendeten Konzen-
trationen und Zeiten keine Hemmung der Testkeime.

be) Argentum proteinicum

Verwendete Konzentrationen 6 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1,5 %, 1 %, Einwirkungszeiten 20, 30, 40 Minuten.

E. coli, Staph. aureus, Enterokokken, Proteus wur-
den nicht gehemmt.

Bei α '-hämol. Streptokokken der Serogruppe B wurde
eine durchgehende Wachstumsunterdrückung regis-
triert.

Ps. aeruginosa wurde von der 6 %-igen Lösung in
allen Zeiten gehemmt. Wachstumsunterdrückung er-
folgte bei den 4 %-igen und 3 %-igen Lösungen
erst nach 30 Minuten Einwirkungszeit. Bei den
restlichen Konzentrationen wurde Ps. aeruginosa
erst nach 40 Minuten Einwirkungszeit gehemmt.
Bei Klebsiella trat die Wachstumsunterdrückung
in allen Konzentrationen erst nach 30 Minuten
Einwirkungszeit ein.

bf) Borwasser

Gleiche Konzentrationen wie im Reihenverdünnungstest, Einwirkungszeiten von 3, 5, 7, 10 Minuten.

In allen verwendeten Konzentrationen und Zeiten keine Hemmung der Testkeime.

bg) Rivanol^R

Keine Hemmung bei E.coli, Proteus.

Enterokokken werden nur von der 0,4 %-igen Lösung gehemmt; bei α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B sind nach 10 Minuten Einwirkungszeit der 0,4 %-igen Lösung auf den Subkulturen noch einige Kolonien nachweisbar, in allen anderen Konzentrationen und Zeiten keine Hemmung.

Klebsiella wurde von der 0,4 %-igen Lösung nach allen Einwirkungszeiten gehemmt. Die übrigen Konzentrationen benötigten 7 Minuten Einwirkungszeit zur Wachstumsunterdrückung.

Bei Ps.aeruginosa erfolgte Hemmung durch 0,4 %-ige - 0,1 %-ige Lösungen in allen Zeiten. Die 0,05 %-ige Lösung benötigte 7 Minuten zur vollständigen Wachstumsunterdrückung.

Bei Staph.aureus waren nach 7 und 10 Minuten Einwirkungszeit auf den Subkulturen noch einige Kolonien nachweisbar (0,4 %-ige Lösung). Keine Hemmung durch die übrigen Konzentrationen.

bh) Merfen^R

Gleiche Konzentrationen wie im Reihenverdünnungstest, Einwirkungszeiten von 3, 5, 7, 10 Minuten.

In der therapeutisch verwendeten Konzentration keine Hemmung bei E.coli, Enterokokken, Ps.aeruginosa, Proteus, Klebsiella, Staph.aureus in allen Zeiten.

Nur bei α' -hämol. Streptokokken der Serogruppe B erfolgte in dieser Konzentration nach 10 Minuten Einwirkungszeit eine Wachstumsunterdrückung.

IV. Diskussion

Die in vitro getestete antibakterielle Wirkung der verschiedenen gegen Urinkeime wirksamen Medikamente kann nicht ohne weiteres auf in vivo - Verhältnisse übertragen werden, da Keimwechsel und Resistenzentwicklung (ZISCHKA-KONORSA et al. (29)) bei in vitro - Versuchen keine Rolle spielen. Außerdem werden nach SCHEITLIN (21) Resistenzbestimmungen bei einem pH-Wert der Agarplatten von ca. pH 7,3 durchgeführt, während in vivo der Urin-pH zwischen pH 5 und pH 8 schwankt. Dennoch ist die in vitro-Testung eine wertvolle Hilfe. Nach EUFINGER (34) sind die Behandlungsergebnisse nach vorheriger Empfindlichkeitstestung signifikant besser als ohne vorherige Empfindlichkeitsbestimmung. Die in der vorliegenden Arbeit vom Medizinaluntersuchungsamt II in Berlin-Charlottenburg untersuchten 2863 Urinproben von 2085 Patienten aus den Berichtszeiten Oktober/November 1965 und Oktober/November 1969 wurden durch Katheter bzw. Mittelstrahl-Technik gewonnen. DUFACH (41) weist in einer Literatur-Zusammenstellung die Gleichwertigkeit beider Entnahmetechniken auf.

Die in den vorliegenden Urinproben gefundenen Keime stimmen in ihrer Häufigkeitsverteilung nur weitgehend mit den in der Literatur angegebenen Werten überein (26, 38, 114).

Es ist weiterhin ersichtlich, daß einige der im Oktober/November 1965 und Oktober/November 1969 im urologischen Bereich des Krankenhauses Westend gefundenen Keime eine Verschiebung der prozentualen Verteilung erfahren haben. So fand sich 1969 im Vergleich zu 1965 eine Abnahme von Proteus und Staphylokokken, während insbesondere Ps. aeruginosa, Keime der Klebsiella/Aerobacter-Gruppe und E. coli eine deutliche Zunahme aufwiesen.

Zwischen den Literaturangaben zur antibakteriellen Wirkung

der getesteten Medikamente und den eigenen anhand von Röhrrchen-Verdünnungs-Tests und Zeitfaktor-Versuchen durchgeführten Untersuchungen ergeben sich zum Teil Übereinstimmungen, zum Teil Widersprüche.

1. Nebacetin ^R

In Übereinstimmung mit den von GUNST (5), GROTHUESMANN (6) und HEER (7) beschriebenen klinischen Erfolgen finden sich im Röhrrchen-Verdünnungstest Wachstumshemmungen aller Keime. Im Zeitfaktor-Versuch wird allerdings deutlich, daß Einwirkungszeiten von 20 - 40 Minuten nicht ausreichen, um das Wachstum aller Testkeime zu hemmen (z. B. Enterokokken, Proteus).

2. Aristasept ^R

HINRICHSMEYER und BESSE (8) und SCHULZE (12) fanden eine gute in vitro-Wirkung gegen E. coli und Kokken, DIEKMANN (9) eine solche gegen E. coli, Proteus, Ps. aeruginosa bei nur geringer Wirkung gegen Enterokokken. EUFINGER et al. (93) sahen vorwiegend eine Coli-Hemmung. BÖHME und SCHULZE (11) fanden Proteus, Ps. aeruginosa und Staphylokokken nur wenig empfindlich, Streptokokken gut empfindlich, Enterokokken fast durchweg resistent. Die eigenen Untersuchungen bestätigen die gute Wirkung gegen Streptokokken, zeigen aber nur eine mäßige Empfindlichkeit von E. coli und Staphylokokken und eine Resistenz von Enterokokken, Proteus, Ps. aeruginosa, Klebsiella. Bei der kurzzeitigen Einwirkung im Zeitfaktor-Versuch wurde keiner der Testkeime gehemmt.

3. Furadantin ^R

Übereinstimmend mit mehreren Autoren (15, 23, 24, 25) zeigt sich eine gute Wirkung gegen alle Keime im Röhrrchen-Verdünnungstest. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von SENECA et al. (95), die Furadantin als un-

wirksam gegen *E. coli* und *Aerobacter aerogenes* bezeichnen. Wie auch bei GROTHUESMANN (22) läßt sich eine geringere Wirkung gegen *Ps. aeruginosa* beobachten. Hervorzuheben ist das gute Ansprechen von *Proteus*, womit die Angaben anderer Autoren bestätigt werden können (17, 23, 24, 25). Bei Einwirkungszeiten zwischen 20 und 40 Minuten erfolgte keine Hemmung der Testkeime durch Furadantin.

4. Na - Gantrisin ^R

BAYER (67) sah besonders bei Coli-Infektionen der Blase gute Erfolge. Sogar *Proteus*-Infektionen werden beeinflußt. Weniger gute Ergebnisse sahen SENECA et al. (95). HÜTER und MÜLLER (70) und LENZ et al. (104) gingen bakterielle Begleitcystitiden nach Bestrahlungen erfolgreich mit Gantrisin an. Diese Aussagen können nicht bestätigt werden. Im Röhrchen-Verdünnungs-Test trat keine Hemmung von *Staph. aureus*, Enterokokken, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, eine nicht ausreichende Hemmung von *E. coli* ein. Lediglich α' -hämolyisierende Streptokokken der Serogruppe B wurden ausreichend gehemmt. Im Suspensionsversuch erfolgte keinerlei Hemmung der Keime.

5. Argentum nitricum/Argentum proteanicum (Targesin)

Die Ergebnisse der Tests mit *Arg. nitricum* können nicht verwertet werden, da es zu Ausfällungsreaktionen beim Herstellen der Verdünnungsreihen kam.

Beim *Argentum proteanicum* zeigte sich im Röhrchen-Verdünnungs-Test eine Hemmung aller Testkeime in allen Konzentrationen mit Ausnahme des *Staph. aureus*, dessen Wachstum nur in den höchsten Konzentrationen gehemmt wurde. Im Zeitfaktor-Versuch wurden α' -hämolyisierende Streptokokken durchgehend gehemmt, eine gute Wirkung war auch bei *Ps. aeruginosa* und *Klebsiella* vorhanden. Alle anderen Keime wurden nicht beeinflußt.

6. Borwasser

Mehrere Autoren (60, 61, 62, 90, 105) lehnen Bor-säure-Präparate wegen ihrer potentiell toxischen und geringen antibakteriellen Wirkung ab. Diese Skepsis wird durch die eigenen Versuche untermauert. Im Röhrchen-Verdünnungs-Test wurde lediglich eine Hemmung der α' -hämol. Streptokokken festgestellt, während Proteus und Klebsiella erst in 4 %-iger Lösung gehemmt wurden. Der Zeitfaktoren-Versuch ergab eine Unwirksamkeit von Borwasser in allen Konzentrationen bei sämtlichen Testkeimen.

7. Rivanol ^R

Mit Ausnahme von Proteus wurde das Wachstum aller Testkeime im Röhrchen-Verdünnungs-Test gehemmt bei der in der Therapie verwendeten Konzentration von 1 ‰. Der Zeitfaktor-Versuch erbrachte dagegen ein schlechteres Resultat. Lediglich Ps. aeruginosa und Klebsiella wurden ausreichend gehemmt.

8. Merfen ^R

In vergleichenden Untersuchungen stellten BAER (71), FEHR (73) und REGAMEY et al. (77) die Überlegenheit des Merfen gegenüber anderen Antiseptika fest. Neben diesen Vorzügen besitzt Merfen eine ausgesprochene gewebebefreundliche Wirkung (73, 74). Der Röhrchen-Verdünnungs-Test bestätigt diese positiven Erfahrungen. In der therapeutisch verwendeten Konzentration von 0,1 ‰ beseitigt Merfen das Wachstum aller Testkeime mit Ausnahme der Enterokokken. Dieses gute Ergebnis wird jedoch durch die Befunde des Zeitfaktor-Versuchs eingeschränkt. Hier kommt es nur zur Wachstumshemmung der α' -hämol. Streptokokken und auch nur nach der längsten Einwirkungszeit von 10 Minuten.

9. Ausblick

Die Untersuchungen zeigen, daß einige im urologischen Bereich für Spül- und Instillationszwecke verwendete Medikamente bei langen Einwirkungszeiten (im Röhrchen-Verdünnungs-Test 24 und 72 Stunden) eine gute antibakterielle Wirkung ausüben. Das entscheidende Moment bei der Beurteilung ist jedoch der Zeitfaktor. Denn bei Einwirkungszeiten von 3 - 10 bzw. 20 - 40 Minuten, wie sie bei therapeutischen Maßnahmen gegeben sind, ist selbst bei den wirksamsten Medikamenten (Nebacetin, Furadantin, Arg. prot., Rivanol, Merfen) nur eine eingeschränkte Wirkung festzustellen, was den Wert dieser Medikamente mindert. Andere Wirkstoffe (Aristasept, Na - Gantrisin, Borwasser) zeigten bei beiden Testmethoden eine nicht ausreichende Wirkung. Dabei muß bei der Beurteilung der Wirksamkeit der beiden Sulfonamidpräparate Aristasept und Na - Gantrisin bedacht werden, daß die verwendeten Nährböden nicht frei waren von Sulfonamid-Antagonisten. Nach WALTER und HEILMEYER (113) "hat der in vitro-Test bei Sulfonamiden nur eine begrenzte Bedeutung", da es einmal keine standardisierte Testmethode gibt, zum anderen Versuchsergebnisse sehr von den jeweiligen Versuchskonstanten abhängen. Ist der in vitro-Test also schon fraglich, so kompliziert sich das Problem noch mehr bei dem Versuch, in vitro-Ergebnisse auf in vivo-Verhältnisse anzuwenden. Hier muß das Vorkommen von antagonistisch wirkenden Aminosäuren im Organismus, die unterschiedliche Eiweißbindung der Sulfonamide an Serumeiweiße - der an Eiweiß gebundene Sulfonamidanteil ist inaktiv - und eine evtl. Resistenzentwicklung berücksichtigt werden (113). Sulfonamide wirken bakteriostatisch nur bei Keimen im Vermehrungsstadium, auch bei hohen Dosen nicht bakterizid.

Nach WALTER und HEILMEYER (113) tritt die bakteriosta-

tische Wirkung erst nach einer Latenzzeit ein, die durch den Vorrat der Bakterien an p-Aminobenzoessäure bedingt ist und bis zu sechs Keim-Generationen dauern kann.

Auf klinische Verhältnisse angewandt, bedeutet dies, daß Sulfonamide, die zu Instillationen verwendet werden, in der kurzen Zeit vom Instillationsbeginn bis zur Ausscheidung mit dem Urin kaum eine antibakterielle Wirkung ausüben können.

Spülung und Instillation sind mit dem Katheterismus verbunden, der die Gefahren der iatrogen gesetzten Infektion mit nachfolgender Pyelonephritis (44, 45, 47, 48, 51, 52, 53, 99, 101, 106), der infektiösen (episodischen) Resistenz (44, 54, 56) und der Schleimhautläsion mit sich bringt.

Zudem hat der experimentelle Teil der Arbeit erbracht, daß es unter den geprüften gängigen Spül- und Instillationsmitteln kein optimales, d. h. kein in kurzer Zeit (bis maximal 40 Minuten) gegen die verwendeten Testkeime wirkendes Medikament gibt.

Der Effekt der Lokalbehandlung, der wohl hauptsächlich in einer mechanischen Reinigung der Harnblase bzw. mechanischen Verminderung der Bakterienzahl in der Harnblase zu sehen ist (57, 91, 105), ist abzuwägen gegen die genannten Risiken; die Indikation zur Lokalbehandlung ist streng zu stellen.

V. Zusammenfassung

Thema der Arbeit war, Probleme der Lokalbehandlung bei Harnwegsinfektionen und die Wirkung einiger gängiger Spül- und Instillationsmittel auf Bakterien im Harn zu untersuchen. Vor Beginn des experimentellen Beitrags der Arbeit wurden Probleme der Lokalbehandlung besprochen und eine statistische Häufigkeitsverteilung der bei den Patienten der urologischen Stationen und der Urologischen Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend gefundenen Keime aus zwei willkürlich ausgewählten Berichtszeiten (Oktober/November 1965 und Oktober/November 1969) aufgestellt. Als Grundlagen dienten die Arbeitsbücher und Protokoll-Duplikate des Medizinal-Untersuchungsamtes II in Berlin-Charlottenburg.

Im experimentellen Teil wurde in Röhrchen-Verdünnungs-Tests und Suspensions-Versuchen die antibakterielle Wirkung von Nebacetin^R, Aristasept^R, Furadantin^R, Bepanthen-Gantrisin^R (Na - Gantrisin^R), Argentum nitricum/Argentum proteinicum (Targesin), Borwasser, Rivanol^R, Merfen^R gegen Testkeime geprüft. Dabei wurden die folgenden Befunde erhoben:

1. Die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten im urologischen Bereich der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend angetroffenen Keime stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.
2. Im Zeitablauf von 1965 bis 1969 hatte eine Keimverschiebung stattgefunden. Es wurde eine Zunahme von Ps. aeruginosa, der Klebsiella/Aerobacter aerogenes-Keime, von E. coli und coliformen Bakterien registriert, während bei Proteus und Staphylokokken eine Abnahme beobachtet werden konnte.

3. Die Versuchsergebnisse bezüglich der antibakteriellen Wirkung der getesteten Medikamente stimmten nur teilweise mit Angaben der Literatur überein.
4. Der Zeitfaktor spielt bei der Beurteilung der oben angeführten Wirkstoffe die entscheidende Rolle, d. h. daß gegen Bakterien prinzipiell wirksame Medikamente bei Berücksichtigung einer beschränkten Einwirkungszeit (Zeitfaktor) viel von ihrer Wirkung verlieren. Dabei ist zu bedenken, daß die klinischen Bedingungen (Cystitis, Blasenentzündungen, Pollakisurie) im Hinblick auf den Zeitfaktor die antibakterielle Wirkung der getesteten Medikamente noch um ein Beträchtliches verringern.
5. Der Wert der Lokalbehandlung ist zu beurteilen im Hinblick auf die mit der Lokalbehandlung verbundenen Risiken des Katheterismus.
Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß es unter den geprüften gebräuchlichen Spül- und Instillationsmitteln kein in kurzer Zeit gegen alle verwendeten Testkeime wirkendes Medikament gibt.

A n h a n g

Ergebnisse der Reihenverdünnungs- und Suspensionstests
(Tabelle 6 - 8).

Erläuterungen zu den Tabellen:

Unter den Medikamenten-Namen folgen die therapeutisch verwendeten Konzentrationen in Klammern.

Es wurden die Ergebnisse der Subkulturen ausgewertet.

- = kein Wachstum
- (+) = noch einige Kolonien nachweisbar
- + = gutes Wachstum

Medikament	Konzentration	B. meningoseps		E. coli		Klebsiella		Proteus		Staph. aureus		st.-häm. Streptok. 3		Enterokokken	
		24h	72h	24h	72h	24h	72h	24h	72h	24h	72h	24h	72h	24h	72h
Vibrio	(500 µg/ml) 25 IE/ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antisept (5%)	Neomycinsulfat + Jodacrin 500 µg/ml + 250 IE/ml	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	500 µg/ml + 25 IE/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	250 µg/ml + 12,5 IE/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	5%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Furadantin (0,05%)	1,25%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	0,2% - 0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,05%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	0,025%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Nal.-Gentamicin (5%)	5%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	1,25%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	0,25%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	1,25% - 0,625%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mg. protidicum (Targemin) (2% - 5%)	6% - 4%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3% - 1,5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1% - 0,75%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Bomarseset (2% - 3%)	3%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	2%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	1%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	0,5% - 0,06%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rivanol (0,1%)	0,04%	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,03% - 0,02%	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,2% - 0,025%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,06%	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Morfen (0,01%)	0,003%	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+

ERGEBNISSE DER REIHENVERDÜNNUNGSTESTS.

Tabelle 6 :

Medikament	Konzentration	Wirkzeit (min)	B. aeruginosa		E. coli		Klebsiella		Protuus		Saph. aureus		a-häm. Streptok. B		Enterokokken	
			24 ^h	48 ^h	24 ^h	48 ^h	42 ^h	48 ^h	24 ^h	48 ^h	24 ^h	48 ^h	24 ^h	48 ^h	24 ^h	48 ^h
Nifedipin (500 µg/ml + 25 IE/ml)	Nifedipin-sulfat + Bacitracin 5000 µg/ml + 250 IE/ml	20	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
		30	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
		40	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
Nifedipin (500 µg/ml + 25 IE/ml)	500 µg/ml + 25 IE/ml	20	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
		30	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
		40	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
Nifedipin (500 µg/ml + 25 IE/ml)	250 µg/ml + 12,5 IE/ml	20	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
		30	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
		40	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
Nifedipin (5%)	5% - 1,25%	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Furazolidon (0,05%)	0,2% - 0,025%	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nifedipin (5%)	5% - 0,625%	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Arg. proteobium (Targisin) (2% - 5%)	6%	20	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
		30	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
		40	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
Arg. proteobium (Targisin) (2% - 5%)	4% - 3%	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
		30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Arg. proteobium (Targisin) (2% - 5%)	2% - 1%	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
		30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+

Tabelle 7: ERGEBNISSE DER SUSPENSIONSTESTS.

Medikament	Konzentration	Wirkzeit (min)	P. aeruginosa		E. coli		Klebsiella		Proteus		Saph. aureus		w.-häm. Streptok. B		Enterokokken	
			24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
Borwasser (2% - 3%)	4% - 1%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	0,4%	30 40	---	++	++	++	---	++	++	++	++	++	---	---	---	---
	0,2% - 0,1%	30 40	---	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	0,05%	30 40	(+) (+)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Moxon (0,01%)	0,2%	30 40	---	++	++	++	++	++	++	++	---	---	---	---	++	---
	0,1%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	(+)	---	---	---	++	++
	0,05%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++
	0,025%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++
	0,0125%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	0,006%	30 40	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Tabelle 8 : ERGEBNISSE DER SUSPENSIONSTESTS.

S c h r i f t t u m

- (1) Paalanen, A.: Wachstum der Bakterien im Urin.
Urol. int. 8, 158 (1959)
- (2) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 2. Aufl. Stuttgart:Thieme (1966), 229
- (3) Hein, H.: Bakteriologische Untersuchungen mit Neomycin und Nebacetin.
Arzneimittel-Forsch. 4, 282 (1954)
- (4) Hein, H.: Untersuchungen über mehrfach resistente Staphylokokken.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1475 (1957)
- (5) Gunst, W.: Über die Bewertung der lokalen Therapie bei unspezifischen Infektionen der unteren Harnwege.
Medizinische 22, 817 (1955)
- (6) Grothuesmann, H.-G.: Zur antibiotischen Lokalbehandlung urologischer Infektionen.
Med. Klinik 58, 1931 (1963)
- (7) Heer, H.: Zur lokalen Behandlung von chronischen Harn- und Wundinfektionen.
Münch. med. Wschr. 101, 1968 (1959)
- (8) Hinrichsmeyer, D. u. J. Besse: Zur Behandlung der Zystitis.
Arztl. Prax. 5, 5 (1953)
- (9) Dieckmann, C.: Bakteriostatische Prüfungen zur Chemotherapie bei Infektionen der ableitenden Harnwege.
Medizinische 8, 294 (1956)
- (10) Öhlert, G.: Die lokale Sulfonamidbehandlung von Blasenentzündungen.
Med. Klin. 49, 1693 (1954)
- (11) Böhne, C. u. W. Schulze: Gezielte antibakterielle Therapie urologischer Infekte.
Medizinische 22, 747 (1953)

- (12) Schulze, W.: Die Anwendung von Aristamid bei den Infektionen der Harnwege.
Neue med. Welt 13, 459 (1950)
- (13) Reckendorf, H.K., R. Castringius, H. Spingler: Die pharmakodynamischen Grundlagen der oralen und parenteralen Furadantintherapie in der Klinik.
Med. Welt 15, 816 (1963)
- (14) Schmid, W.: Erreger von Harnwegsinfekten und deren Empfindlichkeit gegen Antibiotika und Chemotherapeutika.
Med. Welt 22, 1231 (1966)
- (15) Linzenmeier, G.: Diagnostik und Chemotherapie der Harnwegsinfektionen aus der Sicht des Bakteriologen.
n + m 3, 56 (1966)
- (16) Legler, F.: Zur Frage der derzeitigen Empfindlichkeit häufiger Erreger von Harnwegsinfekten gegen Antibiotika und Chemotherapeutika.
Arzneimittel-Forsch. 12, 890 (1962)
- (17) Meyer, A.: Furadantin bei Infektion der Harnwege mit Proteus.
Praxis 43, 792 (1954)
- (18) Kubli, F. u. E. Hochuli: Zur Prophylaxe des postoperativen Harnwegsinfektes mit Nitrofurantoin-Instillation.
Ther. Umsch. 7, 311 (1962)
- (19) Salomon, W.: Erfahrungen mit Furadantin in der Urologie.
Wien. med. Wschr. 6, 145 (1957)
- (20) Dodd, M.C. u. W.B. Stillman: The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives.
J. Pharmacol. exp. Ther. 82, 11 (1944)
- (21) Scheitlin, W.: Die medizinische Behandlung der therapieresistenten Infektionen der Harnwege.
Urol. int. 20, 143 (1965)
- (22) Grothuesmann, H.-G.: Zur Frage des Resistenzproblems in der Urologie.
Med. Klin. 58, 1336 (1963)

- (23) Naumann, P.: Die Furadantintherapie der Harnweginfektionen aus bakteriologischer Sicht.
Medizinische 4, 164 (1958)
- (24) Haasen, H.B. u. Th. Moore: Nitrofurantoin. A Study in vitro and in vivo in one hundred cases of urinary infections.
J. Amer. med. Ass. 155, 1470 (1954)
- (25) Kähler, H.-J.: Die Therapie des Harnwegsinfektes mit Furadantin.
Münch. med. Wschr. 99, 482 (1957)
- (26) Fuchs, T. u. G. Gutensohn: Gezielte antibakterielle Therapie der chronischen Pyelonephritis und deren derzeitige bakteriologische Grundlagen.
Med. Welt 43, 2445 (1965)
- (27) Pfeiffer, H. u. G. Tatra: Klinische Erfahrungen mit Furadantin bei Harnwegsinfektionen.
Wien. med. Wschr. 108, 131 (1958)
- (28) Wilde, W.: Der Wert des in vitro-Tests für die klinische Prognose.
Dtsch. med. Wschr. 76, 1658 (1951)
- (29) Zischka-Konorsa, W., P. Hermanek, H. Haschek, B. Bibus u. P. Proparczy: Klinische Bedeutung des Antibiotogramms bei unspezifischen chronischen Harnwegsinfektionen.
Wien. med. Wschr. 117, 1073 (1967)
- (30) Brumfitt, W. u. A. Percival: Adjustment of urine-pH in the chemotherapy of urinary-tract-infections.
Lancet 1, 186 (1962)
- (31) Eufinger, H.: Über die Bedeutung und Ergebnisse der gezielten antibakteriellen Therapie unspezifischer Infektionen der Harnwege.
Z. Urol. 47, 749 (1954)
- (32) Haschek, H. u. M. Meuser: Ergebnisse der gezielten antibiotischen Therapie der Harnwegsinfektion.
Z. Urol. 46, 48 (1953)

- (33) Alken, C.E.: Die unspezifische Entzündung in der Urologie.
Urologe 1, 2 (1962)
- (34) Eufinger, H.: Gezielte antibakterielle Therapie chirurgischer Infektionen.
Wien. med. Wschr. 51/52, 1019 (1952)
- (35) Naumann, P. u. R. Hubmann: Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen.
Urologe 7, 16 (1968)
- (36) Baumbusch, F. u. H. Langendorf: Chemie und Formbestandteile des normalen Harns.
Urologe 2, 391 (1963)
- (37) Hubmann, R.: Antibiotika-Therapie in der Urologie.
Urologe 2, 13 (1963)
- (38) Ritzerfeld, W.: Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfektionen.
In: Pyelonephritis. Hrsg. v. Losse, H. u. M. Kienitz
Stuttgart:Thieme 1966
- (39) Hartung, F.: Die Behandlung des Harnwegsinfektes.
Ärztl. Prax. 17, 38 (1965)
- (40) Raindl, W.: Der Harntrakinfekt und Bemerkungen über seine Therapie.
Prakt. Arzt 19, 633 (1965)
- (41) Dubach, U.C.: Mittelstrahltechnik.
Praxis 56, 839 (1967)
- (42) Schmuziger, P., F.W. Reutter u. U. Krech: Die Blasenpunktion.
Praxis 56, 835 (1967)
- (43) Mayor, G.: Diskussion zur Arbeit von Schmuziger et al.
Praxis. 56, 847 (1967)
- (44) Thiel, G. u. O. Spühler: Katheterinfekt und sogenannte infektiöse (episomale) Resistenz.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1155 (1965)

- (45) Reber, H.: Die Diagnose des Harnwegsinfektes.
Praxis 56, 799 (1967)
- (46) Baumann, U.: Indikation des Katheterismus in der Geburtshilfe.
Praxis 56, 810 (1967)
- (47) Baumann, U.: Diskussionsbeitrag
Praxis 56, 815 (1967)
- (48) Scheitlin, W.: Die Bedeutung der quantitativen Urinkultur bei der Diagnose der Harnwegsinfektionen.
Schweiz. med. Wschr. 94, 8 (1964)
- (49) Wichmann, P. u. P. ABmus: Die Bakterieurie aus der Sicht des Bakteriologen.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1947 (1968)
- (50) Haefeli, H.: Gynäkologische Indikationen zum Blasen-katheterismus.
Praxis 56, 812 (1967)
- (51) Reubi, F.: Klinische Indikationen zur Clearancebestimmung.
Praxis 56, 805 (1967)
- (52) Weyeneth, R.: Indications et contreindications du cathétérisme vésical et de l'endoscopie.
Praxis 56, 807 (1967)
- (53) Gillespie, W.A. u. K.B. Linton: The frequency and consequences of infections with catheterization.
Praxis 56, 787 (1967)
- (54) Zischka-Konorsa, W., P. Hermanek u. H. Haschek: Katheterismus und Entwicklung von Resistenz gegen Chemotherapeutika.
Wien. med. Wschr. 80, 284 (1968)
- (55) Meyer-Rohn, J.: In:
Handbuch der Urologie Bd 3, 97
Berlin:Springer 1960

- (56) Brandis, H.: Experimentelle Übertragung von Arzneimittelresistenz.
Klin. Wschr. 43, 5 (1965)
- (57) Ebbinghaus, K.D.: Die Lokalbehandlung der Cystitis.
Med. Welt 35, 2050 (1967)
- (58) Lautenschlager, C.L. u. H. Schmidt: Sterilisationsmethoden für die pharmakologische und ärztliche Praxis.
Stuttgart:Thieme 1954.
- (59) Weser, U.: Einfluß des Borats und Germanats auf die RNA-Biosynthese.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 349, 989 (1968)
- (60) Wallhäußer, K.H. u. H. Schmidt: Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Chemotherapie.
Stuttgart:Thieme 1967.
- (61) Herren, Ch. u. F. Wyss: Chronische Borsäurevergiftung.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1815 (1964)
- (62) Kaufmann, H.J., R. Salzberg u. U. Held: Ergebnisse einer Umfrage über die derzeitige Einstellung zur Borsäuretherapie an 51 Kinderkliniken.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2378 (1962)
- (63) Waring, M.: Intercalation into DNA.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 259, 91 (1967/68)
- (64) Peacocke, A.R.: The Interaction of Amino-acridines with Nucleid Acids.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 349, 953 (1968)
- (65) Dietz, J.: Erfahrungen mit Bepanthen bei Verbrennungen im Kindesalter.
Medizinische 35, 1235 (1957)
- (66) Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Berlin:de Gruyter 1961, 790

- (67) Bayer, H.: Sulfonamid-Indikation in der urologischen Praxis.
Ärztl. Prax. 8, 2 (1956)
- (68) Matanič, V.: Lokale und allgemeine Behandlung von Brand- und Ätzwunden mit Pantothensäure.
Medizinische 5, 197 (1958)
- (69) Krah, I.: Erfahrungen mit Pantothensäure in der Dermatologie.
Landarzt 30, 751 (1955)
- (70) Hüter, K.A. u. H.G. Müller: Ursachen, Prophylaxe und Therapie von Strahlenfrühreaktionen an Blase und Darm.
Strahlentherapie 107, 462 (1958)
- (71) Baer, M.: Zur Verwendung quecksilberhaltiger Verbindungen in der oto-rhino-laryngischen Lokalthherapie.
Schweiz. med. Wschr. 38, 850 (1939)
- (72) Hein, H.: Versuche mit Nitrofurantoin: pH-Abhängigkeit der antibakteriellen Wirkung.
Med. Welt 36, 2115 (1967)
- (73) Fehr, A.: Merfen als Antiseptikum in der Chirurgie.
Schweiz. med. Wschr. 50, 1221 (1940)
- (74) Magistris, F.: Wundbehandlung mit Phenylhydrargicum boricum (merfen).
Wien. med. Wschr. 111, 274 (1961)
- (75) Gyha, F.: 12 Jahre praktische Erfahrungen mit Merfen-Tinktur.
Münch. med. Wschr. 101, 1852 (1961)
- (76) Kuencher, R.: Erfahrungen mit Merfen-Halspastillen.
Münch. med. Wschr. 99, 1181 (1957)
- (77) Regamey, R., J. Thormann, O. Dedie: Étude comparative de quelques desinfectants, en particulier de produits indigènes.
Praxis 5, 83 (1943)

- (78) Mössner, G., P. Keller, W. Fiebelkorn u. H. Maurer:
Die suprapubische Blasenpunktion als Methode zur
Erzielung bakteriologischer Urinbefunde.
Urologe 9, 21 (1970)
- (79) Olbing, H.: Harnwegsentzündungen bei Kindern und Ju-
gendlichen.
Stuttgart:Thieme 1971
(Wissenschaftlicher Dienst "Roche".)
- (80) Boyce, W.H. and C.N. Edwards: Factors Relevant to
Chronic and Recurrent Infections of the Urinary System.
J. Urol. 83, 749 (1960)
- (81) Dorfman, L.E. and J.P. Smith: Sulfonamide Crystalluria.
Forgotten Disease.
J. Urol. 104, 482 (1970)
- (82) Hubmann, R.: Chemotherapie unspezifischer Entzündungen
des Urogenitalsystems.
Urologe 3, 27 (1964)
- (83) Weber, B.: Antibakterielle Hemmstoffbildung durch Keime
der normalen Harnflora.
Z. Urol. 48, 231 (1955)
- (84) Weber, B.: Die klinische Bedeutung der normalen Harn-
röhrenflora.
Z. Urol. 48, 236 (1955)
- (85) Linzenmeier, G.: Die bakteriologische Untersuchung bei
Harnwegsinfektionen.
Urologe 10, 292 (1970)
- (86) Caspar, L.: Zur Behandlung der Cystitis mit einem
neuen Blasenspülmittel.
Z. Urol. 20, 628 (1926)
- (87) Klingen, H.: Argolaval-Behandlung in der Urologie und
Chirurgie.
Z. Urol. 27, 260 (1933)

- (88) Lichtenberg, A. v., F. Voelcker u. H. Wildholz:
Handbuch für Urologie. Bd 3
Berlin:Springer 1928
- (89) Siebert, C. u. H. Cohn: Theoretisches und Klinisches
über das Antigonorrhoeikum Targesin.
Z. Urol. 20, 576 (1926)
- (90) Mezö, B. v.: Über lokale Behandlung der Entzündung der
ableitenden Harnwege mittels Arzneigemischen.
Z. urol. Chir. 41, 461 (1936)
- (91) Weber, H.: Die Harninfektion und ihre Bekämpfung.
Z. Urol. 34, 389 (1940)
- (92) Baierl, W.: Merfen als Harnantiseptikum.
Z. Urol. 47, 434 (1954)
- (93) Eufinger, H., G. Mollowitz u. G. Meyer-Burgdorff:
Untersuchungen über die Einwirkung von Sulfonamiden
auf Erreger der Harninfektion.
Z. Urol. 44, 497 (1951)
- (94) Genster, H.G. and P.O. Madsen: Urinary Tract Infections
following Transurethral Prostatectomy. With Special
Reference to Use of Antimicrobials.
J. Urol. 104, 163 (1970,1)
- (95) Seneca, H., O.K. Troc and A. Abraham: Management of
Aerobacter and Escherichia in Urinary Tract Infections.
J. Urol. 81, 324 (1959,1)
- (96) Carroll, G. and R.V. Brennan: Furadantin.
J. Urol. 71, 650 (1954)
- (97) Herrell, W.E.: The Treatment of Nonspecific Infections
of the Urinary Tract.
J. Urol. 72, 1238 (1954)
- (98) Alken, C.E., V.W. Dix, H.M. Weiyrach u. E. Wildbolz:
Handbuch der Urologie. Bd 9,1 102
Berlin, Göttingen, Heidelberg:Springer 1964

- (99) Wildbolz, H.: Lehrbuch der Urologie. 4. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg:Springer 1959
- (100) Miller, A.: Infections of the Urinary Tracts excluding Tuberculosis.
Brit. J. Urol. 37, 34 (1965)
- (101) Hubmer, G.: Prostatektomie und Harnwegsinfektion.
Z. Urol. 63, 577 (1970)
- (102) Rehm, R.A.: Urinary Infections following Cystoscopy
J. Urol. 88, 301 (1962)
- (103) Coyle, J.K. and D.F. McDonald: The Relationship between Repeated Instrumentation and Urinary Tract Infection.
J. Urol. 98, 260 (1967)
- (104) Lenz, P., R. Meridies u. W. Schmitz: Urologische Behandlung von Schäden an der Harnblase nach gynäkologischer Strahlentherapie.
Z. Urol. 63, 411 (1970)
- (105) Lewin, A.: Die Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der entzündlichen Erkrankungen der Blase und des Nierenbeckens (mit Ausschluß der Tuberkulose und Syphilis).
Z. urol. Chir. 12, 171 (1923)
- (106) Mauermayer, W.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Sulfonamid-Instillation in die Harnblase, dargestellt am Beispiel des Aristamid.
Z. Urol. 44, 594 (1951)
- (107) Albuquerque, R.F., R.F. Foster, O. Salles and C.A. Cury: Urinary Infection. Review of 16.154 Consecutive Patients.
J. Urol. 103, 205 (1970)
- (108) Pfau, A. and T.G. Sachs: An Evolution of Midstream Urine Cultures in the Diagnosis of Urinary Tract Infections in Females.
Urol. int. 25, 326 (1970)

- (109) Slade, N. and K.B. Linton: Catheters and the Female Patient.
Brit. J. Urol. 32, 416 (1960)
- (110) Ziesche, H.W.: Die Keimflora bei der Harnwegsinfektion unter besonderem Aspekt des Katheterismus.
Z. Urol. 57, 685 (1964)
- (111) Monzon, O.T., E.M. Ory, H.L. Dobson, E. Carter and E.M. Yow: A Comparison of Bacterial Counts of the Urine obtained by Needle Aspiration of the Bladder, Catheterization and Midstream-voided Methods.
New Engl. J. Med. 259, 764 (1958)
- (112) Guze, L.B. and G.M. Kalmanson: Bacteriemia following Needle Aspiration of Bladder.
J. Urol. 96, 308 (1966)
- (113) Walter, A.M., L. Heilmeyer: Antibiotikafibel. 3. Aufl.
Stuttgart:Thieme 1969
- (114) Vömel, W.: Über neue Nitrofurane.
In: IIIrd International Congress of Chemotherapy.
Stuttgart:Thieme 1964
- (115) Gallien, R. und H. Schönfeld: Untersuchungen zur Frage der Resistenzprüfung von Bakterien gegen Wirkstoffkombinationen am Beispiel der Kombination Trimethoprim + Sulfamethoxazol.
Arzneimittel - Forsch. 21, 577 (1971)
- (116) Vömel, W. u. H. Spingler: Experimentelle Untersuchungen mit neuen Furadantin-Formen.
Urologe 1, 1 (1963)
- (117) Dornbusch, K.: Regression Line Analysis of the Synergistic Effect for the Combination of Trimethoprim/Sulfamethoxazole Chemotherapy 16, 229 (1971)
- (118) Vömel, W.: Experimentelle Grundlagen der Entwicklung antibakterieller Chemotherapeutika.
Therapiewoche 15, 1081 (1965)

- (119) Cocco, A.E. and V.M. Smith: Bacterial Sulfonamide-Sensitivity Testing.
J. Amer. Med. Ass. 178, 1106 (1961)
- (120) Schmid, F., J. Zbinden, Ch. Schlatter: Zwei Fälle von letaler Borsäurevergiftung nach Blasenspülung.
Schweiz. med. Wschr. 102, 83 (1972)

Herrn Professor Dr. A. - A. K o l l w i t z danke ich für die Überlassung des Themas und jederzeit gewährte Unterstützung.

Herrn Professor Dr. V. L e n k und Herrn Medizinaldirektor Dr. B. H e n z e danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit, sowie der Medizinisch-Technischen-Assistentin Fräulein B e w e r s d o r f für ihre einführende Hilfe beim experimentellen Teil der Arbeit.

Außerdem danke ich den folgenden Firmen, die mir freundlicherweise ihre Präparate überlassen haben:

1. Byk - Gulden, Konstanz
2. Nordmark
3. Boehringer, Mannheim
4. Deutsche Hoffman - La Roche
5. Hoechst
6. Zyma - Blaes

L e b e n s l a u f

Am 10. 3. 1941 wurde ich als ältester Sohn des Arztes Dr. Carl Watermann und seiner Ehefrau Dr. Else-Maria Watermann, geb. Kohl, in Berlin - Schöneberg geboren.

1948 - 1954 4. Grundschule, Berlin - Wilmersdorf

1954 - 1961 Rheingau - Gymnasium, Berlin - Schöneberg
mit Abitur als Abschluß

1961 - 1964 Medizinstudium bis zum Physikum an der
Universität Würzburg

1964 - 1968 Medizinstudium bis zum Staatsexamen an der
Freien Universität Berlin

Januar 1970 Approbation in Berlin nach 19 Monaten Tätigkeit
als Medizinalassistent (Urologie, Chirurgie,
Innere Medizin)

1970 - 1971 Assistent an der II. Chirurgischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Am Urban, Berlin -
Kreuzberg

Seit März 1972

Assistent an der Urologischen Abteilung des
Franziskus - Krankenhauses, Berlin - Tiergarten.

